Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selumetinib (Koselugo®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 14.11.2025

Inhaltsverzeichnis

Seite

Abbildungsverzeichnis ... 4
Tabellenverzeichnis ... 13
Abkürzungsverzeichnis ... 27
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 32
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 33
4.2 Methodik ... 67
4.2.1 Fragestellung ... 67
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 69
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 73
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 73
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 73
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 75
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 76
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 77
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 78
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 80
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 80
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 81
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 112
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 113
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 114
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 116
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 119
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 119
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 119
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 119
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 121
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 123
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 124
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 125
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 126
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 126
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 128
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 129
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT ... 129
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT ... 134
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT ... 136

4.3.2 Weitere Unterlagen ... 136
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 136
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 136
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 137
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 137
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 137
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 140
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ... 140
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 140
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 140
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 140
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 141
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 141
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 143
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 143
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 144
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 144
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 144
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 147
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 151
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 153
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 154
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 156
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 156
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 203
4.3.2.3.3.1 Endpunktkategorie: Mortalität – weitere Untersuchungen ... 206
4.3.2.3.3.2 Endpunktkategorie: Morbidität – weitere Untersuchungen ... 211
4.3.2.3.3.3 Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen ... 549
4.3.2.3.3.4 Endpunktkategorie: Sicherheit – weitere Untersuchungen ... 607
4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 637
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen ... 637
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 645
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 645
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 647
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 680
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 681
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 681
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 681

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 681
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 682
4.6 Referenzliste 684
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 696
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 722
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 726
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) 733
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 791
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 951

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Zehn Jahre alter Patient aus der **SPRINT** Studie nach einem Jahr unter Selumetinib-Behandlung 63

Abbildung 4-2: Zehn Jahre alter Patient aus der **SPRINT** Studie nach fünf Jahren unter Selumetinib-Behandlung 63

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122

Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 148

Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit BSC 150

Abbildung 4-6: **SPRINT** Phase II, Stratum 1: Einteilung in Morbiditätskategorien und Endpunkte, die zur Untersuchung der jeweiligen Morbidität erhoben wurden. 189

Abbildung 4-7: Absolute Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 218

Abbildung 4-8: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 218

Abbildung 4-9: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 219

Abbildung 4-10: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 219

Abbildung 4-11: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 221

Abbildung 4-12: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI-POB aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 223

Abbildung 4-13: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 224

Abbildung 4-14: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens zu Zyklus 25 aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 225

Abbildung 4-15: Mittlere Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 228

Abbildung 4-16: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 229

Abbildung 4-17: Mittlere Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 229

Abbildung 4-18: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 230

Abbildung 4-19: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 230

Abbildung 4-20: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 231

Abbildung 4-21: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 231

Abbildung 4-22: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 232

Abbildung 4-23: Mittlere Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 235

Abbildung 4-24: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 235

Abbildung 4-25: Mittlere Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 236

Abbildung 4-26: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 236

Abbildung 4-27: Absolute Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 237

Abbildung 4-28: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 237

Abbildung 4-29: Absolute Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 238

Abbildung 4-30: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 238

Abbildung 4-31: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des Prüfarztes) – weitere Untersuchungen ... 240

Abbildung 4-32: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des ICR) – weitere Untersuchungen ... 240

Abbildung 4-33: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der nicht-Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des Prüfarztes) – weitere Untersuchungen ... 242

Abbildung 4-34: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der nicht-Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des ICR) – weitere Untersuchungen 242

Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Ansprechen (TTR) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 252

Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 254

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 257

Abbildung 4-38: Swimmer-Plot zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 257

Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 261

Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 262

Abbildung 4-41: Swimmer-Plot zur Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 262

Abbildung 4-42: Swimmer-Plot zur Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 263

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (NCI-POB-Analyse) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 267

Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (beurteilt durch den Prüfarzt) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 269

Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (beurteilt anhand des ICR) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 270

Abbildung 4-46: NRS-11-Schmerzskala – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 279

Abbildung 4-47: NRS-11-Schmerzskala – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 280

Abbildung 4-48: NRS-11-Schmerzskala – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf (Patienten, deren selbst gewählter und vom Arzt gewählte PN nicht identisch waren) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 285

Abbildung 4-49: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Schmerz eines von den Patienten bestimmten PN“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 288

Abbildung 4-50: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Schmerz eines von dem Prüfarzt bestimmten PN“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 288

Abbildung 4-51: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Gesamttumorschmerz“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 289

Abbildung 4-52: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Sonstige Schmerzen“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 289
Abbildung 4-53: Zeit bis zur Schmerzlinderung: Definition 1 – Patienten mit ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen. 298
Abbildung 4-54: Zeit bis zur Schmerzlinderung: Definition 2 – Patienten mit < 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen. 298
Abbildung 4-55: PII – selbstberichtetet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 310
Abbildung 4-56: PII – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 310
Abbildung 4-57: PII – elternberichtet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 311
Abbildung 4-58: PII – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 311
Abbildung 4-59: PII – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 314
Abbildung 4-60: PII – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 314
Abbildung 4-61: PII – selbstberichtetet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 318
Abbildung 4-62: PII – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 318
Abbildung 4-63: PII – elternberichtet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 319
Abbildung 4-64: PII – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 319
Abbildung 4-65: PII – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 322
Abbildung 4-66: PII – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 322
Abbildung 4-67: Selbstberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 342
Abbildung 4-68: Elternberichteter (5–7 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 342
Abbildung 4-69: Selbstberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 343
Abbildung 4-70: Elternberichteter (5–7 Jahre) PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 343

Abbildung 4-71: Selbstberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 346

Abbildung 4-72: Selbstberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 347

Abbildung 4-73: Selbstberichteter (8–17 Jahre) PROMIS – Rohwert – Absolute Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 358

Abbildung 4-74: Selbstberichteter (8–17 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 359

Abbildung 4-75: Elternberichteter (5–17 Jahre) PROMIS – Rohwert – Absolute Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 359

Abbildung 4-76: Elternberichteter (5–17 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 360

Abbildung 4-77: Selbstberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 363

Abbildung 4-78: Selbstberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 364

Abbildung 4-79: Elternberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 364

Abbildung 4-80: Elternberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 365

Abbildung 4-81: MMT-Gesamtscore – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 373

Abbildung 4-82: MMT nach Lokalisation der PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 373

Abbildung 4-83: MMT-Gesamtscore – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 376

Abbildung 4-84: MMT unilaterale PN der unteren Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 376

Abbildung 4-85: MMT unilaterale PN der oberen Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 377

Abbildung 4-86: ROM – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 386

Abbildung 4-87: ROM nach Lokalisation der PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 387
Abbildung 4-88: ROM-Gesamtsumme – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 389
Abbildung 4-89: ROM unilaterale PN der unteren Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 389
Abbildung 4-90: Grooved Pegboard-Test (benötigte Zeit in sek) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 399
Abbildung 4-91: Grooved Pegboard-Test (Z-Score) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 399
Abbildung 4-92: Grooved Pegboard-Test (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 400
Abbildung 4-93: Grooved Pegboard-Test (benötigte Zeit in sek) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 407
Abbildung 4-94: Grooved Pegboard-Test (Z-Score) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 407
Abbildung 4-95: Grooved Pegboard-Test (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 408
Abbildung 4-96: Grooved Pegboard-Test (benötigte Zeit in sek) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline in Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 415
Abbildung 4-97: Grooved Pegboard-Test (Z-Score) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 415
Abbildung 4-98: Grooved Pegboard-Test (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 416
Abbildung 4-99: Motorfunktion: Greifkraft – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 430
Abbildung 4-100: Motorfähigkeit: Kraft des Schlüsselgriffs – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 430
Abbildung 4-101: Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 435
Abbildung 4-102: Exophthalmometrie – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 443
Abbildung 4-103: Sehschärfe mittels HOTV-Sehtesttafel – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 443

Abbildung 4-104: Exophthalmometrie nach PN-Lokalisation – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 449

Abbildung 4-105: Sehschärfe mittels HOTV-Sehtesttafel nach Lokalisation des PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 450

Abbildung 4-106: Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0,75}$) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 460

Abbildung 4-107: Atemwegwiderstand bei 20 Hz (R_{20}) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 461

Abbildung 4-108: AHI – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 461

Abbildung 4-109: DVQ – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 471

Abbildung 4-110: 6MWT – Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 517

Abbildung 4-111: 6MWT – Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 517

Abbildung 4-112: 6MWT – Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 518

Abbildung 4-113: 6MWT – Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 518

Abbildung 4-114: 6MWT – Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 519

Abbildung 4-115: 6MWT – Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 519

Abbildung 4-116: 6MWT – Patienten mit PN der Atemwege – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 520

Abbildung 4-117: 6MWT – Patienten mit PN der Atemwege – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 520

Abbildung 4-118: 6MWT – Patienten mit PN der Atemwege – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 521

Abbildung 4-119: 6MWT – Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 521

Abbildung 4-120: 6MWT – Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 522

Abbildung 4-121: 6MWT – Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 522

Abbildung 4-122: 6MWT – Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und unilateralen PN der unteren Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 523

Abbildung 4-123: 6MWT – Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und unilateralen PN der oberen Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 523

Abbildung 4-124: 6MWT – Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und bilateralen PN der oberen Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 524

Abbildung 4-125: Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 541

Abbildung 4-126: Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (5–7 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 542

Abbildung 4-127: PedsQL – selbstberichtet (8–18 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 568

Abbildung 4-128: PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 568

Abbildung 4-129: PedsQL – selbstberichtet (8–18 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 571

Abbildung 4-130: PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 571

Abbildung 4-131: PedsQL – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 582

Abbildung 4-132: PedsQL – selbstberichtet – Absolute Werte im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 601

Abbildung 4-133: PedsQL – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 601
Abbildung 4-134: PedsQL – elternberichtet – Absolute Werte im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 602
Abbildung 4-135: PedsQL – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 602
Abbildung 4-136: PedsQL – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 605
Abbildung 4-137: PedsQL – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 605
Abbildung 4-138: Zehn Jahre alter Patient aus der **SPRINT** Studie nach einem Jahr unter Selumetinib-Behandlung 675
Abbildung 4-139: Zehn Jahre alter Patient aus der **SPRINT** Studie nach fünf Jahren unter Selumetinib-Behandlung 676
Abbildung 4-140 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **SPRINT** (Phase I) – DCO2 831
Abbildung 4-141 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **SPRINT** (Phase II, Stratum 1) – DCO3 832
Abbildung 4-142 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **D1346C00013** – finaler DCO 853
Abbildung 4-143 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **D1346C00011** – finaler DCO 882
Abbildung 4-144: Patientenfluss zur Studie **D1346C00015** – DCO1 895
Abbildung 4-145: Patientenfluss zur Studie **SPRINKLE** – DCO1 916
Abbildung 4-146: Patientenfluss zur Studie **ESR-17-12847** 924
Abbildung 4-147: Patientenfluss zur Studie **Fisher et al. (2008)** 930
Abbildung 4-148: Patientenfluss zur Studie **Kotch et al. (2023)** 935
Abbildung 4-149: Patientenfluss zur Studie **Nguyen et al. (2012)** 940
Abbildung 4-150: Patientenfluss zur Studie **Well et al. (2021)** 950

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **SPRINT** 36

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

Tabelle 4-3: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **D1346C00011** 46

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Sicherheit aus der Studie **D1346C00015** 50

Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Sicherheit aus der Studie **SPRINKLE** 50

Tabelle 4-6: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **ESR-17-12847** 51

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 69

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren Untersuchungen (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) 70

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren Untersuchungen (Suche nach Studien mit BSC) 71

Tabelle 4-10: Patientencharakteristika der Studien **SPRINT, D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847** 82

Tabelle 4-11: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte der Studie **SPRINT** und der Studien **D1346C00013**, **D1346C00011**, **D1346C00015, SPRINKLE** sowie **ESR-17-12847** 91

Tabelle 4-12: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte der Studien zur BSC 92

Tabelle 4-13: Subgruppen sowie Subgruppenkategorien in der Studie **SPRINT** 115

Tabelle 4-14: Subgruppen sowie Subgruppenkategorien in der Studie **SPRINKLE** 116

Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123

Tabelle 4-18: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 129
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 132
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-28 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 135
Tabelle 4-29: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 135
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 137
Tabelle 4-31: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 138
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 138
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 138
Tabelle 4-34: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 139
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 141
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 141
Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 142
Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 142
Tabelle 4-39: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 145
Tabelle 4-40: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147

Tabelle 4-41: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 152

Tabelle 4-42: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 153

Tabelle 4-43: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 155

Tabelle 4-44: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .. 157

Tabelle 4-45: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchung Studien zur BSC 163

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 165

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen zur BSC 170

Tabelle 4-48: Analyse-Sets der Studien **SPRINT**, **D1346C00013**, **D1346C00011**, **D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847** 171

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172

Tabelle 4-50: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Tabelle 4-52: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00011** (pädiatrische Kohorte) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 176

Tabelle 4-54: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00011** (pädiatrische Kohorte) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 177

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00015** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 178

Tabelle 4-56: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00015** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 179

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 180

Tabelle 4-58: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 181

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **ESR-17-12847** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 183

Tabelle 4-60: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **ESR-17-12847** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 184

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 204

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen 206
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 207
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 208
Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 208
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **D1346C00015** – weitere Untersuchungen 208
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen 209
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **ESR-17-12847** – weitere Untersuchungen 209
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts „Volumenänderung“ – weitere Untersuchungen 211
Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Volumenänderung“ – BSC – weitere Untersuchungen 213
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung“ der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline – Hauptanalyse des NCI-POB) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 215
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion (Analyse des NCI-POB)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 220
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung“ der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 221
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 224
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung“ der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 226
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung“ der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung anhand des ICR) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 227
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung“ der nicht-Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 232
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung“ der nicht-Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung anhand des ICR) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 233

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion der Zielläsion“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 239
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion der nicht-Zielläsion“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 241
Tabelle 4-81: Wachstumsrate der PN im natürlichen Verlauf – weiter Studien mit Angaben zur Wachstumsrate – weitere Untersuchungen ... 243
Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ – weitere Untersuchungen ... 246
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ – NCI-POB-Analyse aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 249
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ – NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 250
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ – NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 252
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ – ICR-Analyse aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen ... 255
Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ – ICR-Analyse aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen ... 256
Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 258
Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 259
Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 260
Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen ... 264
Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben (PFS)“ – NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 266
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 267
Tabelle 4-94: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz: NRS-11-Schmerzskala“ – weitere Untersuchungen ... 271
Tabelle 4-95: Rücklaufquoten für die „NRS-11-Schmerzskala“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 273
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: NRS-11-Schmerzskala“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 273
Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: NRS-11-Schmerzskala“ – Veränderung gegenüber Baseline (Patienten, deren selbst gewähltes und vom Arzt gewähltes PN nicht identisch waren) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 280

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: NRS-11-Schmerzskala“ – MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 286
Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: NRS-11-Schmerzskala“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 290
Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: NRS-11-Schmerzskala“ (Patienten, deren selbst gewählter und vom Arzt gewählte PN nicht identisch waren) – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 292
Tabelle 4-101: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz: Zeit bis zur Schmerzlinderung“ – weitere Untersuchungen 295
Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: Zeit bis zur Schmerzlinderung“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 297
Tabelle 4-103: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz: PII“ – weitere Untersuchungen 300
Tabelle 4-104: Rücklaufquoten für den „PII – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 302
Tabelle 4-105: Rücklaufquoten für den „PII – elternberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 303
Tabelle 4-106: Rücklaufquoten für den „PII – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 304
Tabelle 4-107: Rücklaufquoten für den „PII – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 305
Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – Veränderung gegenüber Baseline – selbstberichtet aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 306
Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – Veränderung gegenüber Baseline – elternberichtet aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 307
Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – MMRM – Selbstberichtet aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 312
Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – MMRM – Elternberichtet aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 313
Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 315
Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – Veränderung gegenüber Baseline – selbstberichtet aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 316
Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – Veränderung gegenüber Baseline – elternberichtet aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 317
Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – MMRM – Selbstberichtet aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 320
Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – MMRM – Elternberichtet aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 321
Tabelle 4-117: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: PROMIS“ – weitere Untersuchungen 324

Tabelle 4-118: Rücklaufquoten für den „PROMIS – selbstberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 327
Tabelle 4-119: Rücklaufquoten für den „PROMIS – elternberichtet (5–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 328
Tabelle 4-120: Rücklaufquoten für den „PROMIS – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 329
Tabelle 4-121: Rücklaufquoten für den „PROMIS – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 330
Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – Veränderung gegenüber Baseline – Selbstberichtet (8–18 Jahre) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 331
Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet (5–7 Jahre) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 335
Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – MMRM – selbstberichtet aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 344
Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – MMRM – elternberichtet (5–7 Jahre) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 345
Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – Selbstberichtet (8-18 Jahre) – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 347
Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – Elternberichtet (5-7 Jahre) – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 348
Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – Veränderung gegenüber Baseline – Selbstberichtet (8–17 Jahre) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 350
Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet (5–17 Jahre) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 354
Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – MMRM – selbstberichtet aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 361
Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – MMRM – elternberichtet aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 362
Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: MMT“ – weitere Untersuchungen 366
Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: MMT“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 368
Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: MMT“ – MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 374
Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: MMT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 377
Tabelle 4-136: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: ROM“ – weitere Untersuchungen 380

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: ROM“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 381
Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: ROM“ – MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 387
Tabelle 4-139: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test“ – weitere Untersuchungen 391
Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 392
Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test“ – Patienten mit unilateraler PN – Änderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 400
Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test“ – Patienten mit bilateraler PN – Änderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 408
Tabelle 4-143: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff“ – weitere Untersuchungen 417
Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Greifkraft“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 418
Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Schlüsselgriff“ – Änderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 424
Tabelle 4-146: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz“ – weitere Untersuchungen 432
Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 433
Tabelle 4-148: Operationalisierung von „Sehfähigkeit“ – weitere Untersuchungen 436
Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 437
Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit“ – nach Lokalisation der PN – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 444
Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit“ – Exophthalmometrie (Responderanalysen) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 450
Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit“ – HOTV-Test (Responderanalysen) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 451
Tabelle 4-153: Operationalisierung des Endpunkts „Atemfunktion“ – weitere Untersuchungen 455
Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 457
Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion“ (Einsekundenkapazität $FEV_{1/0,75}$ – 12 %) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 462
Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion“ (Atemwegswiederstands R20 – 20 %) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 462

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion“ (15 %) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 463
Tabelle 4-158: Operationalisierung des Endpunkts „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ – weitere Untersuchungen 465
Tabelle 4-159: Rücklaufquoten für „DVQ – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 466
Tabelle 4-160: Rücklaufquoten für „DVQ – elternberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 467
Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ (selbstberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 468
Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ (elternberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 469
Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 471
Tabelle 4-164: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomcheckliste“ – weitere Untersuchungen 473
Tabelle 4-165: Rücklaufquoten für „Symptomcheckliste“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 474
Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomcheckliste“ – Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 475
Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomcheckliste“ aus der Studie **SPRINT** – Responderanalyse – weitere Untersuchungen 488
Tabelle 4-168: Operationalisierung des Endpunkts „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ – weitere Untersuchungen 501
Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 503
Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 506
Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der Atemwege) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 509
Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion)“– Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 512
Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der unteren Extremitäten,

Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege) – MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 525

Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression) – MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 526

Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der Atemwege) – MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 527

Tabelle 4-176: Ergebnisse für „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege) – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 527

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ bei Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 528

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ bei Patienten mit PN der Atemwege – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 529

Tabelle 4-179: Ergebnisse aus der Studie **SPRINT** für „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ bei Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion – Responderanalysen – weitere Untersuchungen 529

Tabelle 4-180: Operationalisierung des Endpunkts „Allgemeiner Gesundheitszustand: GIC“ – weitere Untersuchungen 532

Tabelle 4-181: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 534

Tabelle 4-182: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (5–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 534

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: GIC“ – selbstberichtet – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 536

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: GIC“ – elternberichtet (5–7 Jahre) – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 538

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: GIC“ – selbstberichtet (8–18 Jahre) – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 542

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: GIC“ – elternberichtet (5–7 Jahre) – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 543

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change (CGIC)“ – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 546

Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change (CGIC)“ – Responderanalysen aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen ... 547
Tabelle 4-189: Operationalisierung des Endpunkts „PedsQL“ – weitere Untersuchungen ... 549
Tabelle 4-190: Rücklaufquoten für „PedsQL – selbstberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 552
Tabelle 4-191: Rücklaufquoten für „PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 552
Tabelle 4-192: Rücklaufquoten für „PedsQL – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen ... 553
Tabelle 4-193: Rücklaufquoten für den „PedsQL – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 554
Tabelle 4-194: Rücklaufquoten für den „PedsQL – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 555
Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ (selbstberichtet: (8–18 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 556
Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – elternberichtet (3–7 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 561
Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – MMRM (selbstberichtet: 8–18 Jahre) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 569
Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – MMRM (elternberichtet: 3–7 Jahre) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 570
Tabelle 4-199: Ergebnisse aus **SPRINT** für „PedsQL“ – selbstberichtet (8–18 Jahre) – Responderanalysen ... 572
Tabelle 4-200: Ergebnisse aus **SPRINT** für „PedsQL“ – elternberichtet (3–7 Jahre) – Responderanalysen ... 574
Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – selbstberichtet aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen ... 576
Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ (selbstberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 582
Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – elternberichtet (3–18 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 591
Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – MMRM (selbstberichtet) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 603
Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – MMRM (elternberichtet) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen ... 604
Tabelle 4-206: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen ... 607
Tabelle 4-207: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen ... 613

Tabelle 4-208: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen (Sensitivitätsanalyse)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 614

Tabelle 4-209: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 614

Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 618

Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 619

Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen 620

Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 621

Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 621

Tabelle 4-215: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 623

Tabelle 4-216: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen 624

Tabelle 4-217: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 625

Tabelle 4-218: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 625

Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 627

Tabelle 4-220: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen 628

Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **D1346C00015** – weitere Untersuchungen 629

Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00015** – weitere Untersuchungen 629

Tabelle 4-223: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen 632

Tabelle 4-224: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE differenziert nach Schweregrad“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen 632

Tabelle 4-225: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen 633

Tabelle 4-226: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **SPRINT** ... 649

Tabelle 4-227: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **D1346C00013** ... 656
Tabelle 4-228: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **D1346C00011** ... 659
Tabelle 4-229: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Sicherheit aus der Studie **D1346C00015** ... 663
Tabelle 4-230: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Sicherheit aus der Studie **SPRINKLE** ... 663
Tabelle 4-231: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **ESR-17-12847** ... 664
Tabelle 4-232: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 680
Tabelle 4-233 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **SPRINT** Phase I + Phase II, Stratum 1 ... 792
Tabelle 4-234 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **D1346C00013** ... 833
Tabelle 4-235 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **D1346C00011** ... 854
Tabelle 4-236 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **D1346C00015** ... 883
Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **SPRINKLE** ... 896
Tabelle 4-238 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **ESR-17-12847** ... 917
Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Fisher et al. (2008)** ... 925
Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Kotch et al. (2023)** ... 931
Tabelle 4-241 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Nguyen et al. (2012)** ... 936
Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Nguyen et al. (2013)** ... 941
Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Well et al. (2021)** ... 945
Tabelle 4-244 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie **SPRINT** ... 952
Tabelle 4-245 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie **D1346C00013** ... 981
Tabelle 4-246 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie **D1346C00011** ... 991
Tabelle 4-247 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **D1346C00015** ... 1003
Tabelle 4-248 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **SPRINKLE** ... 1008
Tabelle 4-249 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **ESR-17-12847** ... 1013

Tabelle 4-250 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Fisher et al. (2008)** 1019
Tabelle 4-251 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Kotch et al. (2023)** 1023
Tabelle 4-252 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Nguyen et al. (2012)** 1026
Tabelle 4-253 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Nguyen et al. (2013)** 1029
Tabelle 4-254 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Well et al. (2021)** 1032

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten Gehtest (engl. 6-Minute Walking Test)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. Adverse Events of Special Interest)
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AUC	Fläche unter der Kurve (engl. Area under the Curve)
Bayley-III	Bayley-Skalen zur Entwicklung von Säuglingen und Kleinkindern, dritte Ausgabe (engl. Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition)
Beery VMI	Beery-Buktenica Test zur Entwicklung der visuomotorischen Integration (engl. Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration)
BID	Zweimal täglich
BMI	Body-Mass-Index
BOR	Bestes objektives Ansprechen (engl. Best Objective Response)
BSC	Best-Supportive-Care
CGIC	Clinical Global Impression of Change
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Vollständiges Ansprechen (engl. Complete Response)
CSR	Klinischer Studienbericht (engl. Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom P450
DAS-II	Differential Ability Scales, Second Edition
DCO	Datenschnitt (engl. Data cut-off)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNL	Abgrenzbare knotenförmige Läsionen (engl. Distinct Nodular Lesions)
DOR	Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response)
DVQ	Disfunctional Voiding Questionnaire
ECHO	Echokardiogramm

Abkürzung	Bedeutung
eCRF	Elektronischer Erhebungsbogen (engl. Electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire C30
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDG-PET	Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie
FEV_1	Einsekundenkapazität (engl. Forced Expiratory Volume in One Second)
$FEV_{0.75}$	Forced Expiratory Volume in 0.75 Seconds
FLACC	Face, Legs, Activity, Cry, Consolability
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIC	Global Impression of Change
GIS-pNF	Elternberichtete globale Einschätzung der Schwere der Schmerzen bei plexiformen Neurofibromen (engl. Parent-Reported Global Impression of Severity for PN-related Pain
HOTV	Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. Health-Related Quality of Life)
ICR	Independent Centralized Review
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
INR	Internationales normiertes Verhältnis (engl. International Normalized Ratio)
IOD	Intraokularer Druck
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
ITT	Intent to Treat
KI	Konfidenzintervall

Abkürzung	Bedeutung
KM	Kaplan-Meier
KNPQ	Korean Neuropathic Pain Questionnaire
KOF	Körperoberfläche
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Max	Maximum
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MID	Minimal wichtiger Unterschied (engl. Minimal Important Difference)
Min	Minimum
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MMT	Manueller Muskeltest
MRT	Magnetresonanztomographie
MTD	Maximal tolerierte Dosis (engl. Maximum Tolerated Dose)
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht
NCI	National Cancer Institute
NCI-POB	Pediatric Oncology Branch of the NCI
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NIH	National Institute of Health
NPS	Numeric Pain Rating Scale
NRS-11	Numerische Rating-Skala (engl. Numerical Rating Scale)
ORR	Objektive Ansprechrate (engl. Objective Response Rate)
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PBMC	Periphere mononukleäre Blutzellen (engl. Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PD	Krankheitsprogression (engl. Progressive Disease)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. Progression-free Survival)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PII	Schmerzbeeinträchtigungsindex (engl. Pain Interference Index)

Abkürzung	Bedeutung
PK	Pharmakokinetik
PlexiQoL	Plexiform Neurofibroma Quality of Life
PN	Plexiformes Neurofibrom
PR	Partielles Ansprechen (engl. Partial Response)
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Bevorzugter Begriff (engl. Preferred Term)
QoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (engl. Quality of Life)
QTcB	QT-Intervall, korrigiert nach Bazett
QTcF	QT-Intervall, korrigiert nach Fridericia
R_{20}	Atemwegswiderstand 20 Hertz
Raf	Ras-assoziierte Fibrosarkinkinase (engl. Rapidly accelerated fibrosarcoma)
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
Ras	Rat-Sarkom-Protein (engl. Rat sarcoma)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial)
RECIST	Kriterien zur Bewertung des Ansprechens auf die Behandlung bei soliden Tumoren (engl. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
REiNS	Bewertung von Therapieansprechen bei Neurofibromatose und Schwannomatose (engl. Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis)
ROM	Bewegungsfreiheit (engl. Range of Motion)
s	Standardabweichung
SAP	Statistischer Analyseplan (engl. Statistical Analysis Plan)
SD	Stabile Erkrankung (engl. Stable Disease)
SE	Standardfehler (engl. Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenz
SMQs	Standardisierte MedDRA-Abfragen (engl. Standardised MedDRA Queries)
SOC	Systemorganklasse (engl. System Organ Class)
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
SUV	Standardized Uptake Value

Abkürzung	Bedeutung
TEAE	Unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (engl. Treatment Emergent Adverse Events)
TREND	Transparente Berichterstattung von Studien mit nicht-randomisiertem Design (engl. Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design)
TTP	Zeit bis zur Progression (engl. Time to Progression)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (engl. Time to Response)
UE	Unerwünschte Ereignisse
ULN	Obere Normgrenze (engl. Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (engl. United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
WBS	Wong-Baker Faces Pain Rating Scale
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

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

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

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

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

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

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

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).

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Der Wirkstoff Selumetinib (Koselugo®) ist zugelassen bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1). Die vorliegende Nutzenbewertung betrifft die **Kinder ab drei Jahren und Jugendliche** [1].

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 Sozialgesetzbuch (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 Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 14. Oktober 2025, der Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) abgeleitet.

Zur Behandlung von Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 wurde **Best-Supportive-Care (BSC)** als zVT bestimmt [2].

Datenquellen

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

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib wird analog zu den vorhergehenden Verfahren zu Selumetinib die zulassungsrelevante Studie **SPRINT** (Phase-II, Stratum 1) herangezogen, die auch bei der EMA eingereicht wurde. 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.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung von Evidenzquellen aus der bibliographischen Literatur- und Registerrecherche im Rahmen der Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-7 bis Tabelle 4-9 dargestellt. Mit der Zulassungsstudie **SPRINT** sowie den klinischen Studien **D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847** wurden ausschließlich einarmige Studien mit Selumetinib sowie prospektive und retrospektive Studien für historische Vergleiche gegenüber BSC mit Relevanz für die Nutzenbewertung identifiziert.

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

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

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

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

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

Neben der Beurteilung der patientenrelevanten Endpunkte erfolgte eine Bewertung aller Endpunkte für die a priori definierten Subgruppen (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Interaktionstests sind im Rahmen einarmiger Studien nicht möglich, weshalb die Subgruppenanalysen zur Studie **SPRINT** und **SPRINKLE** im Anhang 4-G deskriptiv dargestellt werden. Für die Studien **D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015** und **ESR-17-12847** wurden auf Basis der geringen Studienpopulationen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse mit Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Selumetinib für die patientenrelevanten Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit aus der pivotalen Studie **SPRINT** ist in Tabelle 4-1, für die Studie **D1346C00013** in Tabelle 4-2, für die Studie **D1346C00011** in Tabelle 4-3, für die Studie **D1346C00015** in Tabelle 4-4, für die Studie **SPRINKLE** in Tabelle 4-5 sowie für die Studie **ESR-17-12847** in Tabelle 4-6 dargestellt.

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

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen-änderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	beträchtlich
	-26,51 ± 13,563 -27,85	
	Anzahl der Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % (%)	
	77,1	
Ansprechen	*ORR* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	34/50 (68,0) [53,3; 80,5]	
	BOR *n/N (%)*	
	Vollständiges Ansprechen: 0/50 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 34/50 (68,0) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 3/50 (6,0) Stabile Erkrankung: 11/50 (22,0) Krankheitsprogression: 0/50 (0,0) Nicht beurteilbar: 2/50 (4,0)	
	TTR *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	
	34/50 (68,0) 8,0 [4,0; 8,0]	
	DOR *n/N (%)*	
	Ansprechen mit nachfolgender Progression oder Tod: 8/34 (23,5) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 26/34 (76,5)	
PFS	*n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	beträchtlich
	Progression: 10/50 (20,0) Progressionsfrei bis zum Datenschnitt: 40/50 (80,0) Median: n. e. [n. e.; n. e.]	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Schmerzen		
NRS-11	*Schmerz des von den Patienten bestimmten PN* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 7/7 (100,0) [59,0; 100,0] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	
	NRS-11 – Schmerz des von dem Prüfarzt bestimmten PN *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	
	NRS-11 – Gesamttumorschmerz *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	
	NRS-11 – Sonstige Schmerzen *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/6 (66,7) [22,3; 95,7] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 2/6 (33,3) [4,3; 77,7]	
Zeit bis zur Schmerz-linderung	*Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) ohne erhöhte Schmerzmittelgabe* *n/N (%)* *Median (Monate) [95 %-KI]*	beträchtlich
	14/34 (41,2) 1,87 [1,74; 3,55]	
	Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) oder verringerte Schmerzmittelgabe *n/N (%)* *Median (Monate) [95 %-KI]*	
	15/34 (44,1) 3,71 [1,87; n. e.]	
PII	*PII – Selbstberichtet (8–18 Jahre)* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 12/31 (38,7) [21,8; 57,8] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 5/31 (16,1) [5,5; 33,7]	
	PII – Elternberichtet (5–18 Jahre) *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 25/45 (55,6) [40,0; 70,4] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 9/45 (20,0) [9,6; 34,6]	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Motorfunktion		
PROMIS	*PROMIS – Selbstberichtet (8–18 Jahre)* *n/N (%)*	beträchtlich
	Mobilität Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 6/22 (27,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 3/22 (13,6)	
	obere Extremitäten Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 7/21 (33,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 5/21 (23,8)	
	PROMIS – Elternberichtet (5–7 Jahre) *n/N (%)*	
	Mobilität Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 4/8 (50,0) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 1/8 (12,5)	
	obere Extremitäten Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 3/8 (37,5) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 0/8 (0,0)	
MMT	*MMT – Gesamt* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 2/30 (6,7) [0,8; 22,1] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/30 (3,3) [0,1; 17,2]	
	MMT – Unilateral obere Extremität *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/11 (9,1) [0,2; 41,3] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/11 (0,0) [0,0; 28,5]	
	MMT – Unilateral untere Extremität *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/12 (8,3) [0,2; 38,5] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/12 (0,0) [0,0; 26,5]	
	MMT – Bilateral obere Extremitäten *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/6 (0,0) [0,0; 45,9] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/6 (16,7) [0,4; 64,1]	
	MMT – Bilateral untere Extremitäten *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
ROM	*ROM – Gesamt* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 97,73 ± 168,154	
	ROM – Unilateral untere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -4,00 ± 50,107	
	ROM – Unilateral obere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 123,00 ± 181,054	
	ROM – Bilateral untere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Keine ausreichenden Daten für die Analyse zu Zyklus 49 verfügbar	
	ROM – Bilateral obere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 199,67 ± 225,567	
Grooved Pegboard-Test	*Grooved Pegboard Test – Z-Score – PN beeinträchtigte Hand* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,39 ± 1,646	
Greifkraft und Schlüsselgriff	*Greifkraft – linke Hand (in kg)* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 10,09 ± 16,103	
	Greifkraft – rechte Hand (in kg) *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 13,06 ± 15,412	
	Schlüsselgriff – unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (in kg) *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 37 gegenüber Baseline: 6,19 ± 9,457	
Beinlängen-diskrepanz	*Unterschied in der Beinlänge (cm)* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,01 ± 1,387	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sehfähigkeit	*Sehtest – HOTV-Tafel – rechtes Auge* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	
	Sehtest – HOTV-Tafel – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 3/5 (60,0) [14,7; 94,7]	
	Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – rechtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): – Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): –	
	Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	
	Exophthalmometrie – rechtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 2/7 (28,6) [3,7; 71,0] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	
	Exophthalmometrie – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	
	Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	
	Exophthalmometrie – nicht beeinträchtigtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 3/7 (42,9) [9,9; 81,6] Verschlechterung (≥ 2 mm): 6/7 (85,7) [42,1; 99,6]	

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

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

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

Endpunkt	Studie D1346C00013 (N = 12) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen-änderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	beträchtlich
	-30,88 ± 27,62 -35,60	
	Anzahl Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % *n/N (%)*	
	66,7	

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	

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

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

Endpunkt	**Studie D1346C00011 (N = 16)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen-änderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	beträchtlich
	Prüfarzt -42,30 ± 15,954 -47,30	
	ICR -29,56 ± 22,619 -32,40	
	Anzahl Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % *(%)*	
	Prüfarzt 93,8	
	ICR 68,8	
Volumen-änderung der nicht-Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	
	N = 1 Prüfarzt -36,92 ± n. b. -36,92	
	ICR -14,90± n. b. -14,90	
	Anzahl Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % *n/N (%)*	
	N = 1 Prüfarzt 100,0	
	ICR 0,0	

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Ansprechen	*ORR* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Prüfarzt 13/16 (81,3) [54,4; 96,0]	
	ICR 10/16 (62,5) [35,4; 84,8]	
	BOR *n/N (%)*	
	Prüfarzt 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)	
	ICR 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)	
	TTR *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	
	Prüfarzt 13/16 (81,3) 3,7 [3,55; 7,39]	
	ICR 10/16 (62,5) 8,7 [3,55; 9,30]	

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

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

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Sicherheit aus der Studie **D1346C00015**

Endpunkt	**Studie D1346C00015 (N = 24)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Sicherheit		
UE	*UE* *n/N (%)*	kein Zusatznutzen
	24/24 (100,0)	
	SUE *n/N (%)*	
	5/24 (20,8)	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) *n/N (%)*	
	6/24 (25,0)	
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *n/N (%)*	
	0/24 (0,0)	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Datenschnitt: 24. April 2023		

Tabelle 4-5: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Sicherheit aus der Studie **SPRINKLE**

Endpunkt	**Studie SPRINKLE (N = 36)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Sicherheit		
UE	*UE* *n/N (%)*	kein Zusatznutzen
	36/36 (100,0)	
	SUE *n/N (%)*	
	2/36 (5,6)	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) *n/N (%)*	
	4/36 (11,1)	
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *n/N (%)*	
	0/36 (0,0)	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Datenschnitt: 8. April 2024		

Tabelle 4-6: 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 Lebenszeitrisikos für die Entwicklung bösartiger Tumoren, eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung [3]. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patienten mit NF1 liegt bei 54 bis 59 Jahren [3]. 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 [4]. Eine spontane Reduktion des Volumens von PN bei Kindern und Jugendlichen wurde bislang weder in klinischen Studien [4, 5] noch in der Praxis durch Fachärzte beobachtet [6].

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 [7].

Eine speziell auf den natürlichen Verlauf gerichtet 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 Magnetresonanztomographie (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 [7].

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 Anwendungsgebiet auftritt [8].

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 % ± 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

Therapiefortschritt im Anwendungsgebiet 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 Dauer des Ansprechens zum Datenschnitt vom 31. März 2021 deutlich auf 64 Zyklen erhöht werden. Die mediane Dauer des Ansprechens 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 Anwendungsgebiet, 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 Independent Centralized Review (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 [4].

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.

Progressionsfreies Überleben

Im Studienverlauf der Studie **SPRINT**, mit einer maximalen Beobachtungszeit von knapp unter 6 Jahren bis zum Datenschnitt vom 31. März 2021 (72 Zyklen, je 28 Tage), waren nur 10 Fälle

(20,0 %) progredient. Bedingt durch die geringe Anzahl an Progressionsereignissen wurde der Median für diesen Zeitraum noch nicht erreicht. Bei vier der zehn 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 progressionsfreie Überleben (engl. Progression-free Survival, PFS) für die altersangepasste Kohorte aus der NF1-Natural History-Studie **NCI-08-C-0079** auf 1,3 Jahre (95 %-Konfidenzintervall (KI) [1,1; 1,6]) bestimmt werden. Eine Progression der PN ohne aktive Behandlung im natürlichen Verlauf unter BSC ist demnach höchst wahrscheinlich [7, 9]. 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 [7, 9]. Unter Verwendung der Propensity-Score Methoden ergibt sich ein PFS mit einem Hazard Ratio (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 Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) [9]. 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 [7]. 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 [10]. 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 numerischen Rating-Skala (engl. Numerical Rating Scale, NRS-11) in der Studie **SPRINT** wurden für die tumorassoziierten-Schmerzkategorien

statistisch signifikante Verbesserungen in der Schmerzintensität zu jedem Erhebungszeitpunkt festgestellt. Hinsichtlich der Kategorie der sonstigen Schmerzen waren signifikante Effekte ab Zyklus 13 zu beobachten. Zudem wurden die Ergebnisse anhand der Responderanalysen bestätigt. Im Studienverlauf erzielten 67,7 % der 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 12,9-20,0 % 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 Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analyse bestätigt werden, in welcher sich statistisch signifikante Verbesserungen sowohl für den selbstberichteten PII als auch für den elternberichteten PII zu jedem Erhebungszeitpunkt unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten.

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

Insgesamt zeigt sich anhand der beiden Erhebungsinstrumente, dass sich die Schmerz-symptomatik 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 Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)-Fragebogen für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten auf. Für den selbstberichteten PROMIS (5–18 Jahre) berichteten 27,3 % bzw. 33,3 % der 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 Manuellem Muskeltest (MMT), verbesserte sich im zeitlichen Verlauf der Studie **SPRINT** unter der Behandlung mit Selumetinib. So konnte zu Zyklus 49 für den MMT-Gesamtscore eine Verbesserung der Punktzahl um durchschnittlich 0,34 ± 0,254 Punkte festgestellt werden. Diese Verbesserung der Muskelkraft anhand des MMT-Gesamtscore konnte auch anhand des MMRM-Modells bestätigt werden, welches durch die Altersadjustierung nicht nur auf das Wachstum des Kindes alleine zurückgeführt werden kann. Der minimale klinisch relevante Unterschied (engl. Minimal Important Difference, MID) von 0,75 Punkten wird jedoch von den meisten Patienten nicht erreicht. Auch die Bewegungsfreiheit (engl. Range of Motion, ROM) der Gelenke im selben Körperquadranten wie das PN verbesserte sich während der Behandlung

mit Selumetinib leicht (Erhöhung um 97,73 ± 168,154 Grad bis Zyklus 49). Diese Verbesserung der Bewegungsfreiheit wurde durch die Analyse mittels MMRM bestätigt.

Grooved Pegboard-Test

Die mittlere benötigte Zeit für den Geschicklichkeitstest Grooved Pegboard-Test sowie auch der Z-Score und die Anzahl der fallengelassenen Stifte wies im Studienverlauf der Studie **SPRINT** Schwankungen auf. Die bis zu Zyklus 25 beobachtete Verbesserung im vorherigen Datenschnitt konnte auch zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 bestätigt werden. 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 ± 16,103 kg und für die rechte Hand um durchschnittlich 13,06 ± 15,412 kg bis zum Zyklus 49. Dies entspricht einer mittleren Verbesserung von jeweils 78 % bzw. 90 % gegenüber dem Ausgangswert. Die Kraft des Schlüsselgriffs blieb im Studienverlauf stabil.

Atemfunktion

Die PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind, können die Atemfunktion der 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 Einsekundenkapazität (engl. Forced Expiratory Volume, $FEV_{1/0,75}$) - für Kinder im Vorschulalter wird das Volumen betrachtet, das sich innerhalb von 0,75 Sekunden ausatmen lässt (engl. Forced Expiratory Volume in 0.75 Seconds, $FEV_{0.75}$) - 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 Atemwegswiderstand (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 Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V (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 Fragebogen Disfunctional Voiding Questionnaire (DVQ) Fragebogen (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 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.

6-Minuten Gehtest

In der Studie **SPRINT** verbesserte sich unter der Behandlung mit Selumetinib auch die Ausdauer anhand einer zurückgelegten Strecke von mindestens 30 m innerhalb von sechs Minuten, gemessen anhand des 6-Minuten Gehtests (engl. 6-Minute Walking Test, 6MWT). Insgesamt erreichten 57,7 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 Global Impression of Change (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.

Eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes konnte auch anhand der Studie **D1346C00013** mittels des Clinical Global Impression of Change (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 Tumorvolumens und der damit erzielten Verhinderung der Krankheitsprogression führte die Behandlung mit Selumetinib zu einer Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufs von PN bei NF1. Die Behandlung führte weiterhin zu einer beträchtlichen und schnellen Linderung von Schmerzen, einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und einer leichten Verbesserung der Motor- und Atemfunktion. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigt sich folglich eine unter den unterstützenden Maßnahmen bisher nicht erreichte Verbesserung der durch die PN hervorgerufenen Symptomatik und somit ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Selumetinib.

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

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 Pediatric Quality of Life Inventory (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 (3-7 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 vier 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 ± 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

Unerwünschte Ereignisse (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 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3 und 30 % wiesen ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE kam es nur bei 12,0 % (6/50) der Patienten [11].

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.

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 unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen ein gutes Sicherheitsprofil für die Behandlung mit Selumetinib. Für die Endpunktkategorie Sicherheit wird jedoch **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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 Anwendungsgebiet sind die PN häufig nicht vollständig resektabel, da sie in der Regel mit dem umliegenden Gewebe verflochten sind. Zudem entsteht durch die Resektion oftmals ein erhebliches Komplikationsrisiko sowie ein zusätzlicher Impuls für ein wiederkehrendes Tumorwachstum. Besonders schnell wachsen die PN bei jüngeren Kindern im Alter

von drei bis fünf Jahren [4, 12]. Eines der Merkmale von PN ist deren häufig äußerliche Sichtbarkeit [4, 13]. 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 [14, 15]. Dies führt zu einem hohen Maß an psychischem Stress und kann Depressionen auslösen [15, 16]. Je größer das sichtbare Tumorvolumen 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 Tumorvolumen sogar das gesamte Gesicht entstellen [17, 18]. 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 [19]. 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 Anwendungsgebiet 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 4-138) 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 [19].



Abbildung 4-1: 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.
Quelle: [19]

Nach fast fünf Jahren der Behandlung mit Selumetinib ist das Tumorvolumen über 60 % reduziert worden. Der betroffene Patient wird nun nicht mehr auf die Entstellung angesprochen, da der Tumor kaum noch sichtbar ist [20].



Abbildung 4-2: 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.
Quelle: [20]

Mit der Reduktion des Tumorvolumens wird durch Selumetinib eine Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes geschaffen, da eine Spontanremission im Anwendungsgebiet 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 [4]. In der Regel ist im Krankheitsverlauf ein weiteres Wachstum der PN und entsprechend eine weitere Verschlechterung der PN assoziierten Symptome zu erwarten [4, 21, 22]. 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 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 Anwendungsgebiet 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 [23].

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 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Reports bestätigt. So weist Selumetinib gemäß EMA, insbesondere auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, ein gutes Verträglichkeitsprofil mit gut behandelbaren unerwünschten Ereignissen auf.

Fazit zum Zusatznutzen von Selumetinib

Der natürliche Verlauf der NF1 begleitet durch eine unterstützende Behandlung (BSC) ist durch ein kontinuierliches Wachstum der PN bei den Patienten gekennzeichnet [4]. 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 [24]. Die PN werden von verschiedenster Tumorbedingter 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 [4]. 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 (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase), hemmt somit wirksam und zuverlässig das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Wachstum der PN und kann dieses sogar umkehren. Es handelt sich bei Selumetinib um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumorvolumen stabilisiert und reduziert und damit auch wirksam die heterogenen Symptommanifestationen angeht. Folglich wird die hohe Krankheitslast durch die PN assoziierten Symptome beträchtlich reduziert und auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Das gut kontrollierbare Verträglichkeitsprofil von Selumetinib ermöglicht zudem eine zuverlässige Anwendung bei allen Patienten im Anwendungsgebiet. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sowie des therapeutischen Bedarfes im Anwendungsgebiet lassen sich folgende Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu Selumetinib treffen:

- Adressierung eines hohen therapeutischen 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 Tumorvolumens 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 therapierelevanten 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 Tumorvolumenreduktion ausdrücklich als therapeutisch relevanten Effekt anerkannt und darauf hingewiesen, dass diese insbesondere bei Kindern mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 als wichtiges 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 [25, 26].

So hat der G-BA bereits bei einem früheren Bewertungsverfahren – ebenfalls auf Basis einer einarmigen Studie im Anwendungsgebiet des Basalzellkarzinoms, das u. a. mit deutlicher äußerlicher Entstellung einhergeht und keine Spontanremission zeigt, einen Zusatznutzen quantifiziert [27]. 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.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

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

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

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

Der Wirkstoff Selumetinib (Koselugo®) ist zugelassen bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 [1]. Die vorliegende Nutzenbewertung betrifft die **Kinder ab drei Jahren und Jugendliche**.

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.

Zur Behandlung von Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 wurde **BSC** als zVT bestimmt [2].

Patientenpopulation

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Kinder ab drei Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 [1].

Intervention

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur Festlegung der zVT fand am 8. April 2021 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA statt (Beratungsanforderung 2021-B-031). Für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 wurde BSC als zVT festgelegt [2].

Endpunkte

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

Studientyp

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

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurden die nachfolgend aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Suche nach RCT sowie nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patienten-population (Indikation)	Kinder ab drei Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Patientenpopulation, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht
2	Intervention	Therapie mit Selumetinib gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichs-therapie	BSC	Abweichende Therapie
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Patientenrelevante Endpunkte werden nicht erfasst
5	Studientyp	RCT oder Meta-Analyse von RCT oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCT	Nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
6	Publikations-typ	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der VerfO und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstract oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse oder mit unzureichenden Angaben
7	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt	Nicht zutreffend
8	Publikations-sprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-8: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren Untersuchungen (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patienten-population (Indikation)	Kinder ab drei Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Patientenpopulation, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht
2	Intervention	Therapie mit Selumetinib gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Patientenrelevante Endpunkte werden nicht erfasst
5	Studientyp (Design)	Nicht-randomisierte klinische Studientypen	Nicht-klinische Studien Tierexperimentelle Studien Pharmakokinetische Modellierungsstudien Case Reports Case Series In-vitro Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
6	Publikations-typ	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der VerfO und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstract oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse oder unzureichende Angaben
7	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt	Nicht zutreffend
8	Publikations-sprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-9: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren Untersuchungen (Suche nach Studien mit BSC)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patienten-population (Indikation)	Kinder ab drei Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Patientenpopulation, die nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht
2	Intervention	BSC	Abweichende Intervention
3	Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Ergebnisse zu Endpunkten, die hinsichtlich Definition, Erhebungsmethode oder Auswertung nicht mit den methodischen Standards der Selumetinib-Studien übereinstimmen
5	Studientyp (Design)	Nicht-randomisierte klinische Studientypen	Nicht-klinische Studien Kostenanalysen Tierexperimentelle Studien Pharmakokinetische Modellierungsstudien Case Reports Case Series In-vitro Studien Befragungen

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
6	Publikations-typ	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der VerfO und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder anderen Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstract, Poster oder Editorials ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse oder unzureichende Angaben
7	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt	Nicht zutreffend
8	Publikations-sprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Suche nach RCT

Die systematische Literaturrecherche nach RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die Suche in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) erfolgte über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages. Die Suchen erfolgten am 22. September 2025. Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Es wurden keine zeitlichen oder sprachlichen Einschränkungen vorgenommen. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® der validierte und in der VerfO empfohlene Wong-Filter verwendet [28, 29]. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Suche nach weiteren Untersuchungen

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die Suche in der Datenbank CENTRAL erfolgte über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages. Die Suchen erfolgten am 2. August 2024. Ein Update der Suche erfolgte in allen drei Datenbanken am 22. September 2025. Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Es wurden keine zeitlichen oder sprachlichen Einschränkungen vorgenommen. Für die Suche nach weiteren Untersuchungen wurde nicht nach dem Studientyp eingeschränkt. Die Suchstrategien für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Anhang 4-A4 beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

Suche nach weiteren Untersuchungen zur bestmöglichen supportiven Behandlung (BSC)

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zur BSC wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die Suche in der Datenbank CENTRAL erfolgte über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages. Die Suchen erfolgten in MEDLINE® und EMBASE® am 06. Februar 2025 und für CENTRAL am 07. Februar 2025. Ein Update der Suche erfolgte in allen drei Datenbanken am 22. September 2025. Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Es wurden keine zeitlichen oder sprachlichen Einschränkungen vorgenommen. Für die Suche nach weiteren Untersuchungen zur BSC wurde nicht nach dem Studientyp eingeschränkt. Die Suchstrategien für die Suche nach der BSC sind in Anhang 4-A4 beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der

Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung relevanter Studien (RCT/weitere Untersuchungen/BSC) wurden die Studienregister clinicaltrials.gov (https://www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu) und Clinical Trials Information System (CTIS; https://euclinicaltrials.eu/) nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Die Suchen erfolgten am 22. September 2025 in allen drei Datenbanken.

Die Suche über AMIce (https://portal.dimdi.de) und das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) zu den als relevant identifizierten Studien (RCT/weitere Untersuchungen/BSC) wurden am 19. September 2025 durchgeführt.

Die Suchstrategien für die Suche in den Studienregistern sind in Anhang 4-B1 (Suche nach RCT) und Anhang 4-B4 (Suche nach weiteren Untersuchungen) beschrieben und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.3 und Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

Auf die Suche auf der International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) wurde gemäß des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verzichtet [30].

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

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

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

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

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche identifiziert wurden, erfolgte am 22. September 2025. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 und Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Bibliografische Literaturrecherche

Im ersten Schritt wurden die Publikationen bzw. Studien, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, um Duplikate bereinigt. Anschließend wurden die Publikationen bzw. Studien basierend auf Titel und Abstracts sowie anschließend anhand der Volltexte gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Im Falle von Abweichungen in der Bewertung wurden diese bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert. Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren, wurde die identifizierte Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert und unter Angabe der Ausschlussgründe in Anhang 4-C für die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt.

Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken

Die in der Registersuche identifizierten Studieneinträge wurden anhand den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Wenn Bewertungen nicht übereinstimmten, wurden diese bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert. Die identifizierte Studie wurde in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen, wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert und unter Angabe der Ausschlussgründe in Anhang 4-D für

die ausgeschlossenen Studien der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken dargestellt.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Nutzenbewertungsverfahren, die durch die Suche identifiziert wurden, wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander geprüft. Bei abweichenden Bewertungen wurde bis zur Konsensfindung diskutiert. Identifizierte Verfahren wurden bei Erfüllung aller Einschlusskriterien in den Studienpool der zu bewertenden Studien aufgenommen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die in die Bewertung einbezogenen Studien decken unterschiedliche Studiendesigns ab. Die Studien zu Selumetinib, die Zulassungsstudie **SPRINT** sowie den Studien **D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847**, wurden überwiegend als einarmige Interventionsstudien durchgeführt. Diese Studien dienen der Beschreibung von Wirksamkeit und Sicherheit unter kontrollierten Bedingungen. Ihre methodische Bewertung erfolgte auf Grundlage des TREND-Statements und wird auf Basis der Studienberichte, der Studienprotokolle und der SAPs in Anhang 4-E dargestellt.

Zur Beschreibung der BSC wurden vorwiegend retrospektive Beobachtungsstudien (Kotch et al. 2023, Nguyen et al. 2012, Nguyen et al 2013, Well et al 2021) herangezogen, ergänzt durch eine prospektive Studie zur Charakterisierung des Tumorwachstums (Fisher et al. 2008). Die Charakteristika der Studien orientieren sich an den Anforderungen des TREND-Statements und wurden auf Basis der Publikationen in Anhang 4-E dargestellt.

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[4] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der einarmigen Phase-I/II-Zulassungsstudie **SPRINT** (Phase II, Stratum 1), der Phase-I-Studien **D1346C00013, D1346C00011** und **D1346C00015** sowie der Phase-I/II-Studie **SPRINKLE** und der einarmigen Phase-II-Studie **ESR-17-12847**.

Patientencharakteristika

In den Studien **SPRINT, D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847** wurden demographische und krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in den Studien eingeschlossenen Patienten zu beschreiben. Die berücksichtigten Parameter sind in Tabelle 4-10 beschrieben.

In den relevanten Studien zur BSC im Anwendungsgebiet, **Fisher et al. 2008**, **Kotch et al. 2023**, **Nguyen et al. 2012**, **Nguyen et al. 2013**, **Well et al. 2021**, wurde jeweils das Patientenalter erfasst und die Volumenänderung als %-Angabe ermittelt.

Tabelle 4-10: Patientencharakteristika der Studien **SPRINT, D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847**

Patienten-charakteristika	**Statistische Maße**					
	SPRINT	**D1346C00013**	**D1346C00011**	**D1346C00015**	**SPRINKLE**	**ESR-17-12847**
Demographische Charakteristika						
Alter, Jahre	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	Median Min–Max
Geschlecht, n (%)	Männlich Weiblich	Männlich Weiblich	Männlich Weiblich	Männlich Weiblich	Männlich Weiblich	Männlich Weiblich
Abstammung, n (%)	Kaukasisch Afroamerikanisch Asiatisch Andere	Asiatisch	Asiatisch	Kaukasisch Asiatisch	Kaukasisch Schwarz oder Afroamerikanisch Asiatisch Andere Nicht berichtet	–
Ethnie, n (%)	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch Hispanisch oder lateinamerikanisch Unbekannt Nicht berichtet	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch Hispanisch oder lateinamerikanisch	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch Hispanisch oder lateinamerikanisch	–
Ethnische Population, n (%)	–	Japanisch	Chinesisch	–	–	Koreanisch

Patienten-charakteristika	Statistische Maße					
	SPRINT	**D1346C00013**	**D1346C00011**	**D1346C00015**	**SPRINKLE**	**ESR-17-12847**
Demographische Charakteristika						
Land, n (%)	–	–	–	Polen Russische Föderation Spanien USA	Deutschland Italien Japan Russische Föderation Spanien USA	–
Körpergröße, cm	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	–
Körpergewicht, kg	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	–
KOF, m^2	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	–

Patienten-charakteristika	Statistische Maße					
	SPRINT	**D1346C00013**	**D1346C00011**	**D1346C00015**	**SPRINKLE**	**ESR-17-12847**
KOF, n (%)	–	–	–	–	≥ 0,40 m^2 bis < 0,50 m^2 ≥ 0,50 m^2 bis < 0,60 m^2 ≥ 0,60 m^2 bis < 0,70 m^2 ≥ 0,70 m^2 bis < 0,90 m^2 ≥ 0,90 m^2 bis < 1,10 m^2 ≥ 1,10 m^2 bis ≤ 1,29 m^2	–
BMI (kg/m^2)	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	–	–	–	–
Krankheitsspezifische Charakteristika						
Zeit seit der Diagnose von NF1, Jahre/Monate	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	–
Zeit seit der Diagnose des PN, Jahre	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	–	–
Zeit seit der Diagnose „inoperabel“, Jahre/Monate	–	–	–	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max	–

Patienten-charakteristika	**Statistische Maße**					
	SPRINT	**D1346C00013**	**D1346C00011**	**D1346C00015**	**SPRINKLE**	**ESR-17-12847**
Volumen der Zielläsion, ml	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	–	Median Min–Max
Diagnostische Kriterien für NF1, n (%)	–	Jegliche Café-au-lait-Flecken Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste Optikusgliom Zwei oder mehr Lisch-Knötchen Ausgeprägte Knochen-veränderung Verwandte ersten Grades mit NF1	Jegliche Café-au-lait-Flecken Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste Optikusgliom Zwei oder mehr Lisch-Knötchen Ausgeprägte Knochen-veränderung Verwandte ersten Grades mit NF1	Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken Freckling in der Achsel- oder Leistengegend Optikusgliom Zwei oder mehr Lisch-Knötchen Ausgeprägte Knochenläsion Verwandte ersten Grades mit NF1	Jegliche Café-au-lait-Flecken Freckling in der Achsel- oder Leistengegend Optikusgliom Zwei oder mehr Lisch-Knötchen, oder zwei oder mehr choroidale Anomalien Ausgeprägte Knochenläsion Heterozygote pathogene NF1-Variante Ein Elternteil mit NF1	–
Klassifikation der Zielläsion, n (%)	Typisch Nodulär Einzeln nodulär	Typisch Nodulär Einzeln nodulär	Typisch Nodulär Unbekannt	–	–	–
Status der Zielläsion, n (%)	Progressiv Nicht progressiv Unbekannt	–	–	–	–	–

Patienten-charakteristika	**Statistische Maße**					
	SPRINT	**D1346C00013**	**D1346C00011**	**D1346C00015**	**SPRINKLE**	**ESR-17-12847**
Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik, n (%)	Listung einzelner Symptomatiken	Listung einzelner Symptomatiken	Listung einzelner Symptomatiken	–	Listung einzelner Symptomatiken	Listung einzelner Symptomatiken
Von der Zielläsion hervorgerufene Schmerzen	Ja Nein	–	Ja Nein	–	–	–
Anzahl der von der Zielläsion hervorgerufenen Symptome	Median Min–Max	–	–	–	–	–
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Hals/Rumpf Kopf Kopf/Hals Rumpf/Extremitäten Rumpf Becken Brust Extremitäten	Hals/Rumpf Kopf Kopf/Hals Rumpf/Extremitäten Rumpf Körper Extremitäten Andere	Hals/Rumpf Kopf Kopf/Hals Rumpf/Extremitäten Rumpf Extremitäten Andere	–	Hals/Rumpf Kopf Kopf und Hals Rumpf/Extremitäten Rumpf Extremitäten Andere	Abdomen Arm Arm, Becken Brust Gesicht, Paraspinal Gesicht, Becken Fuß Bein Hals Hals, Becken Paraspinal Paraspinal, Brust Becken Thorax Paraspinal Thorax Paraspinal, Bein

Patienten-charakteristika	Statistische Maße					
	SPRINT	**D1346C00013**	**D1346C00011**	**D1346C00015**	**SPRINKLE**	**ESR-17-12847**
Lansky Performance Status	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	n (%) (100) Voll aktiv, normal (90) Geringfügige Einschränkungen bei körperlich anstrengender Aktivität (80) Aktiv, wird aber schneller müde (70) Größere Einschränkungen beim Spielen und weniger Zeit für Spielaktivitäten	Mittelwert ± s Median Min–Max	n (%) (100) Voll aktiv, normal (90) Geringfügige Einschränkungen bei körperlich anstrengender Aktivität (80) Aktiv, wird aber schneller müde	–
Karnofsky Performance Status	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	–	Mittelwert ± s Median Min–Max	–	–
Medianer Performance Status	–	–	–	–	–	Median Min–Max
Vorbehandlung der NF1/PN, n (%)	Jegliche Vorbehandlung Medikamentöse Therapie Operation Strahlentherapie	–	Jegliche Vorbehandlung Medikamentöse Therapie Operation Strahlentherapie	Medikamentöse Therapie Operation	–	–
Lateralität der Zielläsion, n (%)	–	Beidseitig Rechts Links	–	–	–	–

Patienten-charakteristika	Statistische Maße					
	SPRINT	D1346C00013	D1346C00011	D1346C00015	SPRINKLE	ESR-17-12847
Anzahl der Zielläsion Morbiditäten	–	–	–	–	Mittelwert ± s Median Min–Max	–
Typ der Morbidität der Zielläsion, n (%)	–	–	–	–	Atemweg Darm/Blase Entstellung Motorisch Schmerzen Visuell Andere	–
Messbarkeit der Zielläsion, n (%)	–	–	–	–	Ja	–
Grund für Inoperabilität des PN, n (%)	–	–	–	Umhüllung lebenswichtiger Strukturen durch PN PN in unmittelbarer Nähe zu lebenswichtigen Strukturen Invasivität des PN Hohe Vaskularität des PN	Umhüllung lebenswichtiger Strukturen durch PN PN in unmittelbarer Nähe zu lebenswichtigen Strukturen Invasivität des PN Hohe Vaskularität des PN Unzumutbares Risiko durch die Vollnarkose Andere	–

Patienten-charakteristika	**Statistische Maße**					
	SPRINT	**D1346C00013**	**D1346C00011**	**D1346C00015**	**SPRINKLE**	**ESR-17-12847**
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [31-37]						

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 3 Abs. 2 und Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen [29].

In Abschnitt 4.3.2.3.3 werden die patientenrelevanten Endpunkte der Studien **SPRINT, D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847** dargestellt, welche nachfolgend hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Patientenrelevanz charakterisiert werden.

Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12 geben eine Übersicht über die in den verschiedenen Studien erhobenen Endpunkte.

Tabelle 4-11: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte der Studie **SPRINT** und der Studien **D1346C00013**, **D1346C00011**, **D1346C00015, SPRINKLE** sowie **ESR-17-12847**

Endpunkt	Studie SPRINT	Studie D1346C00013	Studie D1346C00011	Studie D1346C00015	Studie SPRINKLE	Studie ESR-17-12847
Mortalität						
Gesamtmortalität	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Morbidität						
Volumenänderung	✓	✓	✓	–	(✓)[a]	✓
Ansprechen	✓	✓	✓	–	(✓)[a]	–
PFS	✓	–	✓	–	(✓)[a]	–
Schmerz	✓	✓	✓	–	(✓)[a]	–
Motorfunktion	✓	–	✓	–	(✓)[a]	–
Sehfähigkeit	✓	–	–	–	–	–
Atemfunktion	✓	–	–	–	–	–
Darm- und Blasenfunktion	✓	–	–	–	–	–
Allgemeiner Gesundheitszustand	✓	✓	–	–	–	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
PedsQL	✓	✓	✓	–	(✓)[a]	(✓)[b]
Sicherheit						
Unerwünschte Ereignisse	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Der Endpunkt wurde zum vorliegenden Datenschnitt nicht erhoben.

b: Der Endpunkt wurde in der Gesamtkohorte der Kinder erhoben. Eine separate Darstellung der Ergebnisse für die Population, die Selumetinib zulassungskonform erhalten hatte, ist nicht verfügbar.

Tabelle 4-12: Übersicht der patientenrelevanten Endpunkte der Studien zur BSC

Endpunkt	Fisher et al. 2008	Kotch et al. 2023	Nguyen et al. 2012	Nguyen et al. 2013	Well et al. 2021
Morbidität					
Volumenänderung	✓	✓	✓	✓	✓

Mortalität

Patientenrelevanz

Die Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Symptomatische PN in der NF1 stellen eine schwerwiegende Manifestation der Erkrankung dar, unter welcher die Patienten stark leiden und die deren Lebensqualität stark einschränkt. Patienten mit NF1 haben eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patienten mit NF1 liegt jedoch bei 54 Jahren bis 59 Jahren, sodass in der hier vorliegenden pädiatrischen Indikation nicht mit einer gegenüber der Allgemeinbevölkerung signifikant erhöhten Mortalität zu rechnen ist [3]. Folglich wurde in den vorliegenden Studien die Gesamtmortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben [11, 34, 36, 38-41].

Operationalisierung und Validität

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in den Studien **SPRINT, D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847** anhand der Gesamtzahl an aufgetretenen Todesfällen operationalisiert, welche unter der Behandlung mit Selumetinib einschließlich der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen aufgetreten sind. Die Erhebung fand somit über die UE mit Todesursache statt.

Das Gesamtüberleben wurde im Rahmen von standardisierten klinischen Datenerhebungen erfasst. Sämtliche Untersuchungen und Datensammlungen erfolgten unter Einhaltung der Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP). Die Erhebung des Gesamtüberlebens ist eindeutig, objektiv messbar und unterliegt keiner subjektiven Beeinflussung durch die bewertende Person. Somit ist die Validität des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als gegeben anzusehen.

Morbidität

Volumenänderung/Ansprechen

Patientenrelevanz

Patienten mit NF1 und symptomatischen PN weisen ein hohes Risiko für ein weiteres Wachstum der PN auf. Das PN-Wachstum ist unkontrolliert, unvorhersehbar und tritt besonders bei jüngeren Kindern auf. In der Literatur wird beschrieben, dass der überwiegende Anteil der PN im Krankheitsverlauf kontinuierlich wächst und dass ein besonders schnelles Wachstum in der Regel bei Kindern zu beobachten ist [4, 12]. Eine spontane Reduktion des Volumens von PN bei Kindern und Jugendlichen wurde bislang weder in klinischen Studien [4, 5] noch in der Praxis durch Fachärzte beobachtet [6]. Professor Dr. Rosenbaum, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Sana Kliniken in Duisburg, erläuterte in der Anhörung zum ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib, dass die Schwankungen im Tumorvolumen, die manche Patienten erfahren, anhand der sehr flüssighaltigen Zusammensetzung der PN zu erklären sei. Durch den geringen zellulären Anteil und gleichzeitig hohen Anteil an kollagener Matrix könne, je nach Außentemperatur und Einstrom oder Abstrom von Blut, der Eindruck entstehen, dass das PN weniger oder mehr geschwollen sei. Es käme daher äußerst selten vor, dass sich PN im Kindes- und Jugendalter zurückbilden [6]. So kommt auch der G-BA in den Tragenden Gründen zu Selumetinib zu der

Schlussfolgerung, dass im natürlichen Krankheitsverlauf mit hinreichender Sicherheit keine Spontanremission im vorliegenden Anwendungsgebiet auftreten [8].

Durch das Volumen, welches die PN einnehmen, werden je nach Lokalisation eine Vielzahl von Symptomen ausgelöst, welche die Patienten in ihrem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten können [4, 42, 43]. Besonders hervorzuheben sind die, insbesondere durch oberflächlich sitzende PN verursachten, massiven Entstellungen der Patienten. Der Großteil der Patienten ist von solchen Entstellungen betroffen [4, 13]. PN, die im Kopf- oder Halsbereich auftreten, können verschiedene Grade kosmetischer und funktioneller Deformierungen bewirken und in schweren Fällen sogar das gesamte Gesicht der Patienten entstellen [17, 18]. Dies gilt auch für PN im Bereich der Augenhöhle und der Augenlider, welche eine Lidmuskelschwäche, ein Hervortreten des Augapfels, Wangenverformungen und Asymmetrie der Augenlider hervorrufen können und damit erhebliche Veränderungen des Erscheinungsbildes verursachen [14]. Dies hat erhebliche negative Konsequenzen auf das Selbstbild der Patienten. Betroffene werden schon im Kindergarten oder in der Schule ausgegrenzt, finden sich unattraktiv und meiden soziale Kontakte [14, 15, 44]. Dies führt zu einem hohen Maß an psychischem Stress und kann Depressionen auslösen [15, 16]. Zusätzlich können Operationen notwendig sein, um das Tumorvolumen zu verkleinern und das Ausmaß der Entstellung zu reduzieren [45]. Diese Operationen sind mit einer Vielzahl an Risiken verbunden, z. B. für Blutungen oder Hämatome, und sind in vielen Fällen nicht durchführbar ohne das umliegende Gewebe, z. B. das Auge, schwer zu schädigen [14, 46]. Daher haben Betroffene mit entstellenden PN einen immensen Leidensdruck [44].

Je größer das sichtbare Tumorvolumen der Patienten ist, desto deutlicher ist die Entstellung. Somit hat die Größe der PN einen direkten Einfluss auf die Stärke der Entstellung. Die Größe, bewertet als Volumen des PN, bzw. das Wachstum durch eine Progression oder die Volumenreduktion durch chirurgische Eingriffe oder medikamentöse Behandlungen, ist daher für die Patienten von direkt erfahrbarer Relevanz. Die chirurgische Resektion ist jedoch in vielen Fällen nicht indiziert. Eine Reduzierung von Tumoren bzw. Läsionen, die für die Patienten sichtbar sind, wurde auch in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA als patientenrelevant eingestuft [47-49].

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

Operationalisierung und Validität

PN weisen variable Größen und häufig sehr komplexe (nicht sphärische) Formen auf. Aus diesem Grund sind herkömmliche eindimensionale (Response Evaluation in Solid Tumors, RECIST) oder zweidimensionale (Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO) Methoden, um Änderung der Tumorgröße und somit des Tumoransprechens zu bestimmen, nur sehr bedingt für die Beurteilung der PN geeignet. Neben der Erfassung der komplexen Struktur und Größe dient die Volumetrie auch zur Messung der Wachstumsgeschwindigkeit. Um auch kleine relevante Änderungen in der Tumorgröße zuverlässig und reproduzierbar bestimmen zu können, wird in der vorliegenden Indikation das Volumen der PN mittels volumetrischer MRT bestimmt. Im Jahr 2004 wurde ein automatisiertes Verfahren auf Basis der MRT-Scans entwickelt, das durch den Vergleich manueller und automatisierter Volumenkalkulation zweier unabhängiger Beobachter validiert wurde [50]. Diese Methode eignet sich für die Volumenbestimmung für den Großteil der PN, unabhängig von deren Größe, Form und Lokalisation.

Von einer internationalen Arbeitsgruppe (REiNS) wurden im Jahr 2013 Konsensempfehlungen für die Bildgebung von PN herausgegeben, in denen die volumetrische Analyse von PN mittels MRT gegenüber allen anderen MRT-Analysetechniken als vorzuziehen empfohlen wurde. Die MRT mit volumetrischer Analyse wird empfohlen, um Veränderungen der PN-Größe in klinischen Studien sensitiv und reproduzierbar zu bewerten. Die volumetrische Analyse erfordert die Einhaltung spezifischer Bildgebungsempfehlungen. Dabei wurde eine Volumenänderung von 20 % gewählt, um eine Verringerung oder Vergrößerung der PN-Größe anzuzeigen [51]. In der Studie **SPRINT** wurde das Ansprechen anhand von volumetrischen MRT-Scans bewertet, welche mittels einer automatisierten Methode zentral am Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute (NCI-POB) ausgewertet wurden. Auch in den Studien **D1346C00013, D1346C00011** und **ESR-17-12847** wurde das Ansprechen anhand eines unabhängigen zentralen Reviews unter Verwendung volumetrischer MRT-Scans erhoben. In der Studie **D1346C00011** wurde das Ansprechen zusätzlich von einem Prüfarzt beurteilt. Das Volumen der Zielläsion wurde anhand der Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)-Kriterien evaluiert [51] und bzgl. des Ansprechens wie folgt definiert:

- Vollständiges Ansprechen (CR): Vollständige Rückbildung der Zielläsion.
- Partielles Ansprechen (PR): Verringerung des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline. Das partielle Ansprechen wird beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und wird bestätigt, wenn die PR bis zur nächsten Untersuchung innerhalb von drei bis sechs Monaten bestehen bleibt.
- Stabile Erkrankung (SD): Keine bis geringe Volumenänderung (< 20 %-ige Zunahme oder < 20 %-ige Abnahme des Volumens der Zielläsion)

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

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

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

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

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

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

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Patientenrelevanz

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

kausaler Behandlungsmöglichkeiten führt folglich zur Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Folglich ist das PFS patientenrelevant.

Operationalisierung und Validität

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

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

In der Studie **SPRINT** erfolgte die volumetrische MRT-Bewertung zentral am NCI-POB. In der Studie **D1346C00011** wurde die Progression vom Prüfarzt und ICR beurteilt.

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

Schmerz

Patientenrelevanz

NF1 ist mit einer Vielzahl von Symptomen verbunden, darunter akute und chronische Schmerzen. Schmerzen zählen dabei zu den wichtigsten Symptomen von NF1 [52]. In einer dänischen Kohortenstudie zeigte sich, dass Schmerzen sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patienten das am häufigsten dokumentiertes Symptom war [53]. Der Anteil der Patienten, die unter PN bedingten Schmerzen leiden, wird in der Literatur mit etwa 30 bis 60 % angegeben [53, 54].

Die Behandlung von Schmerzen bei NF1-Patienten ist allerdings aufgrund der komplexen Natur der Erkrankung anspruchsvoll. Eine Behandlung von PN assoziierten Schmerzen, welche trotz Schmerzmitteleinsatz nicht vollständig kontrollierbar sind, stellen dabei eine besondere Herausforderung dar. Eine symptomatische Therapie, beispielsweise durch regelmäßige Schmerzmitteleinnahme, auf die viele Patienten bislang angewiesen waren, ist dabei bei Weitem nicht ausreichend und birgt zudem Risiken in Form von Schmerzmittelabhängigkeiten oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen [23]. Auch chirurgische Eingriffe können für eine Schmerzreduktion nicht regelhaft herangezogen werden. PN sind aufgrund ihrer Größe und Lage oft nicht operabel und wachsen nach chirurgischer Entfernung häufig wieder nach [53]. Entsprechend besteht insgesamt hinsichtlich einer Kontrolle von PN assoziierten Schmerzen ein großer Bedarf an Alternativen zu Analgetika und chirurgischen Eingriffen [55].

PN sind eine häufige Ursache für neuropathische Schmerzen, die trotz analgetischer Therapie, deutliche Einschränkungen der Patienten im Alltag hervorrufen können [43, 56]. Da Schmerzen

direkt von den Patienten wahrgenommen werden, wird das Auftreten dieser Beschwerden als auch deren Intensität als unmittelbar patientenrelevant eingestuft. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Auch der G-BA bewertete in früheren Nutzenbewertungen den Schmerz als patientenrelevanten Endpunkt [57, 58]. Somit ist auch in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt „Schmerzen“, erhoben mittels NRS-11-Schmerzskala und PII, als patientenrelevant zu betrachten.

Operationalisierung und Validität: Schmerzskala NRS-11

Der Endpunkt Schmerz wurde in der Studie **SPRINT** anhand der NRS-11 Schmerzskala gemessen und bewertet. Die NRS-11-Schmerzskala ist eine 11-stufige numerische Skala zur Selbsteinschätzung der Intensität der auftretenden Schmerzen [59]. Sie besteht aus einer horizontalen Linie, wobei „0“ am linken Ende der Skala „keine Schmerzen“ und „10“ am rechten Ende der Skala die „schlimmsten vorstellbaren Schmerzen“ repräsentiert. Die Patienten wurden gebeten, die Zahl von „0“ bis „10“ einzukreisen, die ihre schlimmsten Schmerzen in der letzten Woche am besten beschreibt. In der Studie **SPRINT** wurde der Schmerz anhand der NRS-11-Schmerzskala für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 8 Jahren bestimmt (N = 34).

Die Bewertung der Schmerzen mittels NRS-11 (Version 2) wurde in den Kategorien „Schmerz eines vom Patienten bestimmten PN“, „Schmerz eines vom Prüfarzt bestimmten PN” (der Zielläsion), „Gesamttumorschmerz” sowie „Sonstigen Schmerzen” erhoben.

Einige Patienten erhielten bei der Untersuchung zu Baseline eine frühere Version der NRS-11-Schmerzskala (Version 1), welche nicht spezifisch die Schmerzen der von dem Prüfarzt gewählten Zielläsion abfragte. Es wurden nur die Bewertungen in die primäre Analyse einbezogen, bei denen das durch den Patienten selbstgewählte PN mit der vom Prüfarzt bestimmten Zielläsion übereinstimmte. Zusätzlich wird für die Patienten, welche die NRS-Schmerzskala mittels Version 1 beantwortet haben, auch die Schmerzen mit abweichender Zielläsion dargestellt.

Schwellenwert Responderanalysen: Bei der Analyse des NRS-11 war eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der Skala als MID im SAP präspezifiziert. Diese klinische Relevanzschwelle ist auch in der Literatur belegt und entspricht dem Schwellenwert von 15 % gemäß Modulvorlage [60-64].

Operationalisierung und Validität: Zeit bis zur Schmerzlinderung

Die Zeit bis zur Schmerzlinderung wurde in der Studie **SPRINT** basierend auf den Ergebnissen der NRS-11-Schmerzskala bestimmt und als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienmedikation bis zum Datum der ersten beobachteten Schmerzlinderung definiert. Dieser Endpunkt setzte sich aus den Komponenten Änderung der Schmerzintensität der von dem Prüfarzt bestimmten Zielläsion und dem unveränderten oder reduzierten Schmerzmitteleinsatz zusammen. Der Einsatz von Schmerzmitteln wurde hierbei im Rahmen einer Schmerzmittelbefragung, bei

welcher die Art, Dosis und Häufigkeit des Schmerzmittelgebrauchs angegeben wurde, sowie bei der Dokumentation begleitender Medikation erhoben und anhand des Stufenschemas der Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization, WHO) zum Schmerzmitteleinsatz quantifiziert. Hierbei wurden die folgenden Kategorien der Schmerzbehandlung verwendet:

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

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

Für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzlinderung wurden zwei Definitionen der Schmerzlinderung betrachtet und im Dossier dargestellt:

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

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

Ergänzend wurde die Schmerzlinderung unter Selumetinib in den Studien **D1346C00013 und D1346C00011** anhand der eingenommen Schmerzmedikation deskriptiv dargestellt.

Operationalisierung und Validität: Pain Interference Index (PII)

Die durch den Schmerz hervorgerufene Beeinträchtigung wurde in der Studie **SPRINT** und **D1346C00011** mittels des PII erhoben. Der PII ist eine validierte Skala zur Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung in den Alltagaktivitäten der Patienten in den letzten 7 Tagen [65]. Der PII umfasst in Bezug auf den Schmerz die nachfolgenden Items:

Die Schmerzen…

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

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

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

Symptomatik – Motorfunktion

Patientenrelevanz

PN können je nach Lokalisation die Bewegungsfreiheit eines Gelenks einschränken oder Schmerzen bei Bewegungen verursachen und somit zu einer entscheidenden Beeinträchtigung der motorischen Funktion führen. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Eine Verbesserung der Motorfunktion beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist somit direkt patientenrelevant. In früheren Verfahren wurde der Endpunkt Motorfunktion vom G-BA als patientenrelevant eingeschätzt [66].

Operationalisierung und Validität: Motorfunktion PROMIS

Zur patientenberichteten Erfassung der Veränderung der Motorfunktion in den Studien **SPRINT** und **D1346C00011** wurde der PROMIS-Fragebogen (Patient Reported Outcome Measurement Information System) für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten (Pediatric Short Form v1.0 (**SPRINT**) und Pediatric Short Form v2.0 (**D1346C00011**)) angewendet [67]. PROMIS ist ein valides und reliables Instrument mit hoher Flexibilität, bei dem Fragestellungen und mehrere in diesem Instrument vorhandener Itembänke flexibel

miteinander verbunden werden können [66-68]. Die PROMIS-Skala zur Motorfunktion bewertet die Bereiche Mobilität und Funktion der oberen Extremitäten innerhalb der letzten sieben Tage und beinhaltet Items zur Mobilität wie „Ich kann eine Treppe hinaufgehen, ohne mich an etwas festzuhalten“ und Items der oberen Extremitäten wie „Ich kann mein Hemd oder meine Hose zuknöpfen“.

Die Kurzversionen bestehen jeweils aus acht Items unter Verwendung einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = „kann ich nicht“, 4 = „kann ich ohne Schwierigkeiten“). Die Rohwerte wurden in T-Scores (Transformed Scores) umgewandelt, die auf Referenzdaten aus der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung basieren [69]. Beim T-Score ist 50 der Mittelwert der US-Referenzpopulation und 10 ist die Standardabweichung (s) dieser Population. Sowohl die Rohwerte als auch die T-Scores wurden separat ausgewertet. Höhere Werte zeigen hierbei eine bessere Motorfunktion an.

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

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

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

Operationalisierung: Motorfunktion MMT

Die Beurteilung der Motorfunktion in der Studie **SPRINT** bei Patienten mit PN assoziierter Morbidität wurde in Bezug auf die Kraft für jede Muskelgruppe mittels des manuellen Muskeltests (MMT), einer validen und zuverlässigen Messmethode der Muskelstärke der Extremitäten (Skala von 0 bis 5 des Medical Research Council [70]) erhoben [71]. Jede durch ein PN beeinträchtigte Muskelgruppe wurde, basierend auf der anatomischen Lage des PN, einem Körperquadranten des Patienten zugewiesen:

- Obere oder untere Extremitäten
- Unilateral oder bilateral

Der Gesamtscore des MMT wurde aus der durchschnittlichen Bewertung (Skala von 0 bis 5 des Medical Research Council [70]) der Muskelkraft jeder Muskelgruppe im gleichen Körperquadranten wie das PN berechnet.

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

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

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

Operationalisierung und Validität: Motorfunktion ROM

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

- Obere oder untere Extremitäten
- Unilateral oder bilateral

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

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

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

Operationalisierung und Validität: Motorfunktion Grooved Pegboard-Test

In der Studie **SPRINT** wurde bei Patienten ab 5 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch ein PN ein Geschicklichkeitstest mittels Grooved Pegboard durchgeführt. Der Grooved Pegboard-Test ist ein Instrument, das die manuelle Geschicklichkeit und die Koordination untersucht [72]. Bei diesem Test müssen 25 schlüsselartige Stifte (Pegs) in Löcher mit zufällig angeordneten Schlitzen auf einer Stecktafel eingesetzt werden. Die Stifte müssen hierbei gedreht werden, damit sie in das Loch passen. Erhoben wird die Zeit bis zur Vervollständigung der Stecktafel, der Z-Score sowie die Anzahl der fallengelassenen Stifte. Der Test wurde jeweils einmal mit der dominanten Hand und einmal mit der nicht-dominaten Hand durchgeführt. Zusätzlich zu der Unterscheidung nach der Händigkeit, wurde auch jeweils die Lokalisation des PN berücksichtigt und die Ergebnisse jeweils einmal für die Hand auf der Seite der PN sowie für die Hand auf der anderen Seite getrennt betrachtet. Falls eine bilaterale PN-Beeinträchtigung vorhanden war, wurde zwischen der am meisten beeinträchtigten und der am wenigsten beeinträchtigten Hand unterschieden.

Der Z-Score ist ein standardisierter Wert, der mittels im Handbuch angegebenen alters-abhängigen Normwerten berechnet wird. Ein negativer Z-score zeigt eine überdurchschnittliche Geschicklichkeit, ein positiver Wert eine unterdurchschnittliche Geschicklichkeit für das entsprechende Alter an.

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

Operationalisierung und Validität: Motorfunktion Greifkraft und Schlüsselgriff

Die Greifkraft und die Kraft des Schlüsselgriffs (Grip Strength and Key Pinch) wurde in der Studie **SPRINT** mittels Dynamometer in kg bei Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfähigkeit bestimmt. Ob eine PN assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied der Prüfarzt bei Baseline auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen.

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

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

Operationalisierung und Validität: Motorfunktion Beinlängendiskrepanz

Die Beinlängendiskrepanz, also der Unterschied der Länge beider Beine in cm, wurde in der Studie **SPRINT** bei Patienten mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts (Plexus lumbosacralis) oder der unteren Extremität gemessen. Das Lenden-Kreuz-Geflecht ist ein Geflecht der anterioren Äste der Spinalnerven des Lenden- und Kreuzabschnitts des Rückenmarks Die Messung sollte

vom vorderen oberen Darmbeinstachel bis zum Schienbeinknöchel durchgeführt werden. Die Patienten sollten hierfür in Rückenlage mit gestreckten Hüften und Knien liegen.

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

Symptomatik – Sehfunktion

Patientenrelevanz

PN im Augenbereich können die Sehfähigkeit der Patienten erheblich limitieren. Eine Verbesserung der Sehschärfe wird durch die Patienten direkt wahrgenommen und spiegelt somit direkt die Veränderung des Gesundheitszustandes wider. Auch vom G-BA wurde die Sehschärfe in früheren Nutzenbewertungserfahren als unmittelbar patientenrelevant angesehen [73].

Operationalisierung und Validität

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

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

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

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

Schwellenwert Responderanalysen: Für den Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um 0,2 logMAR gegenüber dem Ausgangswert liegt ein patientenrelevanter therapeutischer Behandlungseffekt im Sinne einer Verbesserung des Gesundheitszustandes entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV vor.

Symptomatik – Atemfunktion

Patientenrelevanz

PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind, können die Atemfunktion der Patienten erheblich einschränken. Diese Einschränkung kann potenziell lebensbedrohliche Ausmaße annehmen. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheits-zustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Eine Verbesserung der Atemwegfunktion stellt einen direkt spürbaren Nutzen und eine Verbesserung des Gesundheitszustandes für die Patienten dar, dementsprechend werden die Messungen der Lungenfunktion als patientenrelevante Endpunkte angesehen.

Operationalisierung und Validität

Bei allen Patienten mit Atemwegs-PN wurde die Verbesserung der Atemfunktion gegenüber der Baseline durch Messung der FEV_1 – für Kinder im Vorschulalter wird das Volumen betrachtet, das sich innerhalb von 0,75 Sekunden ausatmen lässt ($FEV_{0.75}$) - und des Atemwegswiderstands bei 20 Hz (R_{20}) mittels Oszillometrie bestimmt. Zudem wurden bei Patienten mit Atemwegs-PN der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bestimmt.

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

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

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

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

Schwellenwert Responderanalysen: Auf Grundlage der Empfehlung des REiNS-Komitees für klinische Relevanzschwellen der Atemfunktion, wurde eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung des $FEV_{1/0,75}$ durch eine Zunahme bzw. Abnahme von 12 % des Wertes bei Baseline und eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung des R_{20}-Wertes durch eine Abnahme bzw. Zunahme von 20 % im Vergleich zum Ausgangswert beschrieben. Zusätzlich wird die Schwelle von 15 % gemäß Modulvorlage herangezogen [74].

Nur bei Patienten mit einem AHI > 5 zu Beginn der Studie wurde eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung anhand der von Plotkin et al. vorgeschlagenen MIDs bestimmt [74].

Bei den eingesetzten Parametern zur Erhebung der Atemfunktion, $FEV_{1,}$ R_{20} und AHI, handelt es sich um valide Messgrößen, die vom REiNS-Komitee ausdrücklich zur Beurteilung der Atemfunktion bei NF1-Patienten empfohlen werden [74].

Symptomatik – Darm- und Blasenfunktion

Patientenrelevanz

PN, die im Bereich des Darms oder der Blase lokalisiert sind, können eine Darm- und Blasenfunktionsstörung hervorrufen. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Darm- und Blasenfunktionsstörung sind für den Patienten sehr einschränkende und belastende Symptome, die er direkt spürt. Die Verbesserung der Symptome, erhoben mittels des DVQ-Fragebogens, ist daher als unmittelbar patientenrelevant einzuschätzen.

Operationalisierung und Validität

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

Der Fragebogen wurde als selbstberichtete Version von Patienten ab acht Jahren sowie als elternberichtete Version von allen Patienten mit PN assoziierter Symptomatik der Darm- und Blasenfunktion ausgefüllt.

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

Symptomatik – Allgemeiner Gesundheitszustand

Patientenrelevanz: Gehfähigkeit

PN im Bereich der Atemwege, der unteren Extremitäten oder solche, die eine Rückenmarkskompression bedingen, können eine erhebliche Einschränkung der körperlichen Funktion und Belastbarkeit und der Ausdauer der Patienten hervorrufen, welche auch Einschränkungen der Gehfähigkeit im Alltag mit sich bringen. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Eine Verbesserung der Ausdauer und der Gehfähigkeit ist für die Patienten von direktem Nutzen, daher stellt der 6MWT einen validen und patientenrelevanten Endpunkt dar. In früheren Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA den 6MWT als patientenrelevant eingestuft [66].

Operationalisierung und Validität: Gehfähigkeit

Symptomübergreifend wurde für alle Patienten ab fünf Jahren, welche PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege aufwiesen, sowie für Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion, die Ausdauer in der Studie **SPRINT** mittels des 6-Minuten Gehtest (6MWT) untersucht. Hierbei wurde sowohl die zurückgelegte Strecke in Metern, der erreichte prozentuale Anteil der auf Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index (BMI) bezogenen Normaldistanz, und die maximal erreichte Geschwindigkeit betrachtet.

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

Schwellenwert Responderanalysen: Als klinisch relevante Veränderung wurde der in der Literatur empfohlene und im SAP präspezifizierte Wert von ≥ 30 m als MID verwendet [75].

Der 6MWT ist ein valides und reliables Instrument, welches in einer Vielzahl von Indikationen als Studienendpunkt Anwendung findet.

Patientenrelevanz: GIC/CGIC

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

Operationalisierung und Validität: GIC/CGIC

Um die Heterogenität bzw. Variabilität der Symptomatik von Patienten mit PN abzubilden, wurde symptomübergreifend in der Studie **SPRINT** der allgemeine Gesundheitszustand anhand des GIC erhoben. Der GIC ist ein valides und etabliertes Instrument zur Erfassung des

Gesundheitszustandes, mit welchem Rückschlusse auf den Behandlungserfolg vorgenommen werden können [76]. Der GIC gibt die Einschätzung der Patienten hinsichtlich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes ab Beginn der Behandlung wieder. Die Beurteilung der Behandlung erfolgt dabei anhand von sieben Kategorien zur Veränderung gegenüber Baseline:

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

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

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

1. Viel besser
2. Moderat besser
3. Ein wenig besser
4. Keine Veränderung
5. Ein wenig schlechter
6. Moderat schlechter
7. Viel schlechter

Operationalisierung und Validität: Symptomcheckliste

Aufgrund der Heterogenität der Symptome von Patienten mit PN wurde die Symptomlast zu jedem Analysezeitpunkt abgefragt. Die Symptomcheckliste enthält 36 Symptome, welche jeweils von den Patienten, oder alternativ von den Eltern auf Basis einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet wurde. Die Antwortkategorien geben an, wie sehr das jeweilige Symptom die Patienten in den letzten zwei Wochen belastete. Folgende Antwortkategorien konnten gewählt werden:

1. Überhaupt nicht
2. Ein wenig
3. Etwas
4. Ziemlich viel
5. Viel

Schwellenwert Responderanalysen: Als Signifikanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite gemäß Modulvorlage herangezogen. Dies entspricht einer klinisch relevanten Verbesserung von 0,6 Punkten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Patientenrelevanz

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität spiegelt direkt die Auswirkungen der Erkrankung bzw. der Linderung der Symptome auf das Befinden der Patienten wider. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels PedsQL wird somit als patientenrelevant angesehen. Diese Einschätzung wird auch vom G-BA geteilt [77].

Operationalisierung und Validität

Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory, Version 4.0) ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren [78]. Es handelt sich um eine standardisierte pädiatrische Lebensqualitätsskala, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Module enthält. Sie besteht aus einer 23-teiligen Kernskala der globalen Lebensqualität und ist aus vier multidimensionalen Unterskalen aufgebaut:

- Physische Funktion
- Emotionale Funktion

- Soziale Funktion
- Schulische Funktion

Der Fragebogen liegt in einer Version zum Selbstreport durch die Kinder ab acht Jahren und in einer Version zur Berichtung durch die Eltern vor. Der selbstberichtete PedsQL wurde in der Studie **SPRINT** von Kindern ab acht Jahren durchgeführt, der elternberichtete PedsQL für Kinder ab zwei Jahren. Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion: „nie“ bis 4 = schlechteste Funktion: „immer“); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen hierbei eine höhere Lebensqualität an.

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

In den Studien **D1346C00013** und **D1346C00011** wurden die selbstberichteten Versionen für Patienten im Alter von fünf Jahren bis sieben Jahren, acht Jahren bis zwölf Jahren und 13 Jahren bis 18 Jahren eingesetzt. Die Patienten haben während der gesamten Studie dieselbe Version verwendet, mit der sie bei Baseline begonnen haben. Unter anderem wurden auch die entsprechenden elternberichteten Versionen einbezogen. Bei Patienten im Alter von drei Jahren bis vier Jahren wird nur die elternberichtete Version herangezogen. In der Studie **D1346C00013** wurde weiterhin die Akutversion des PedsQL berücksichtigt, für welche etwa fünf bis zehn Minuten zum Ausfüllen benötigt werden.

Sicherheit

Patientenrelevanz

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

Operationalisierung und Validität

Es wurden alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (engl. Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) erfasst. Im Folgenden werden diese als UE bezeichnet. In den Studien **SPRINT, D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015** und **SPRINKLE** erfolgte die Kodierung der UE unter Anwendung standardisierter Kodierungssysteme und einer systematischen Schweregradeinstufung gemäß dem Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities,

MedDRA) und NCI CTCAE. Eine detaillierte Darstellung zur Erhebung und Auswertung erfolgt in Tabelle 4-206.

Die Darstellung der UE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt:

- Jegliche UE
- Schwere UE vom CTCAE Grad ≥ 3
- SUE
- UE, die zum Abbruch der Studienmedikation, zu Dosisreduktionen oder zu Therapieunterbrechungen führten

Die Darstellung der UE erfolgt zudem nach Systemklassen (SOC) und Einzelereignissen (Preferred Term, PT). Auswertungen der UE ohne Berücksichtigung von UE, die nicht mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen, erfolgten für die Studie **SPRINT**.

Die Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (engl. Adverse Events of Special Interest, AESI) ist für die Studien **SPRINT**, **D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015** und **SPRINKLE** in Anhang 4-G beschrieben. Da die AESI auf einzelnen bzw. mehreren PTs basieren, erfolgt – neben der Darstellung der Gesamtraten der UE – primär die Darstellung der in der Studie aufgetretenen SOC/PT. Dies folgt den Vorgaben der vom G-BA beschlossenen, aber noch in Kraft getretenen neuen Vorlage, nach der AESI nicht mehr darzustellen sind [79]. Die AESI werden aus Transparenzgründen ergänzend im Anhang 4-G dargestellt.

In der Studie **ESR-17-12847** wurden die UE gemäß NCI CTCAE nach Schweregraden eingestuft. Eine Kodierung nach MedDRA war nicht vorgesehen. AESI wurden nicht definiert.

Die Dokumentation von UE erfolgte unter Anwendung standardisierter Kodierungssysteme und einer systematischen Schweregradeinstufung. Die Vorgehensweise entspricht internationalen Leitlinien und gewährleistet eine valide Datenerhebung.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

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

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

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

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

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib liegen die einarmigen Studien **SPRINT** (Phase II, Stratum 1), **D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847** vor. Zudem wurden in einer bibliographischen Literaturrecherche Studien zur Vergleichstherapie BSC identifiziert: **Fisher et al. 2008**, **Kotch et al. 2023**, **Nguyen et al. 2012**, **Nguyen et al. 2013**, **Well et al. 2021**. Bei den Studien zu BSC handelt es sich ebenfalls um einarmige Studien (siehe Abschnitt 4.3.2.3.1).

Auf eine Metaanalyse wurde verzichtet, da die einarmigen Studien jeweils eigenständige Erkenntnisse liefern, die im jeweiligen Kontext bewertet wurden. Zudem ist die Teilnehmerzahl in den einzelnen Studien gering, was die Aussagekraft einer aggregierten Analyse einschränken würde. Stattdessen wurde eine qualitative Gegenüberstellung gewählt, um Wirksamkeit und Sicherheit differenziert und nachvollziehbar darzustellen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

In den statistischen Analyseplänen der Studien **SPRINT** und **D1346C00011** waren Sensitivitätsanalysen prädefiniert, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in den jeweiligen Studienberichten dargestellt.

Im Rahmen der Erstbewertung von Selumetinib wurde zur Untersuchung der Robustheit der Ergebnisse der Studie **SPRINT** für die Morbiditätsendpunkte „Volumenänderung der PN“ und „Objektive Ansprechrate“ als präspezifizierte Sensitivitätsanalyse eine erneute Auswertung (zusätzlich zu der zentralen Auswertung des Studiensponsors National Cancer Institute (NCI))

der MRT-Scans der PN durch ein ICR durchgeführt. Hierbei wurden die Scans retrospektiv von unabhängigen erfahrenen Radiologen des Dienstleisters PAREXEL Medical Imaging ausgewertet und das Tumorvolumen anhand der REiNS-Kriterien bestimmt. Um sicherzustellen, dass dasselbe, für die PN assoziierten Symptome primär verantwortliche PN beurteilt wurde, wurde PAREXEL vom NCI eine schriftliche Beschreibung der Lokalisation der Zielläsion zur Verfügung gestellt. Für den aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 kann keine Sensitivitätsanalyse anhand einer ICR-Bewertung dargestellt werden, da für den vorliegenden Datenschnitt vom Dienstleister PAREXEL Medical Imaging keine Scans mehr ausgewertet wurden.

In der Studie **D1346C00011** wurde zur Untersuchung der Robustheit für den Morbiditätsendpunkt ORR als präspezifizierte Sensitivitätsanalyse eine Überprüfung der Ergebnisse des Prüfarztes und des ICR durchgeführt. Die Überprüfungen werden nach derselben Methode durchgeführt. Die vom Prüfarzt erhobene Tumoransprechrate (CR, PR, SD, PD) wird der Tumoransprechrate des ICR tabellarisch gegenübergestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

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

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

Für das vorliegende Dossier wurden für die Studien **SPRINT** und **SPRINKLE** Auswertungen nach Subgruppen betrachtet. Hierbei wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn in jeder Subgruppenkategorie mindestens zehn Patienten vorhanden waren. Auf Basis des einarmigen Studiendesigns ist eine Bewertung der Relevanz der Subgruppenanalysen mittels Interaktions-p-Wert nicht möglich. Daher werden alle Subgruppenanalysen deskriptiv im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Tabelle 4-13: Subgruppen sowie Subgruppenkategorien in der Studie **SPRINT**

Subgruppe	**Ausprägung**
Alter	< 6 Jahre
	6 – 12 Jahre
	> 12 Jahre
Geschlecht	Männlich
	Weiblich
Status der Zielläsion	Progressiv
	Nicht progressiv
	Unbekannt
Region	Nordamerika
	Rest der Welt

Für die Studie **SPRINT** wurden Subgruppenanalysen der Subgruppenkategorien „Geschlecht“ und „Status der Zielläsion“ (PN status at enrollement) durchgeführt.

Für die Studien **D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015** und **ESR-17-12847** wurden auf Basis der geringen Studienpopulationen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Für die Studie **SPRINKLE** wurden keine Subgruppenanalysen im Studienprotokoll präspezifiziert. Für das vorliegende Dossier wurden folgende Subgruppen in Betracht gezogen:

Tabelle 4-14: Subgruppen sowie Subgruppenkategorien in der Studie **SPRINKLE**

Subgruppe	Ausprägung
Alter	≥ 1 bis < 3 Jahre
	≥ 3 bis < 7 Jahre
Geschlecht	Männlich
	Weiblich
Lansky Performance Status	(100) Voll aktiv, normal
	(90) Geringfügige Einschränkungen bei körperlich anstrengender Aktivität
	(80) Aktiv, wird aber schneller müde
Land	Deutschland
	Italien
	Japan
	Russische Föderation
	Spanien
	USA

Subgruppenanalysen mit mindestens zehn Patienten pro Subgruppenkategorie waren in der Studie **SPRINKLE** nur für das „Geschlecht“ und das „Alter” möglich.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

Im Rahmen der Zulassung von Selumetinib durch die EMA wurde ein Vergleich der Ergebnisse der pivotalen Studie **SPRINT** mit der Studie **NCI-08-C-0079** und dem Placebo-Arm der Studie **01-C-0222** herangezogen. Für die Nutzenbewertung im Verfahren Selumetinib 2021-08-15-D-714 vom 15. August 2021 wurde eine Propensity-Score-Analyse durchgeführt [25]. In der Nutzenbewertung des G-BA zum Wirkstoff Selumetinib vom 15. November 2021 und den Tragenden Gründen vom 3. Februar 2022 wurde der adjustierte indirekte Vergleich vom G-BA nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Der G-BA führte als Begründung u. a. Unterschiede in den Studienpopulationen an [8, 25]. Auf eine erneute Präsentation der Analysen wird im vorliegenden Dossier verzichtet.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit von Selumetinib im Vergleich zu einer Beobachtung ohne aktive Behandlung im Sinne von BSC im deutschen Versorgungskontext initiierte Alexion eine retrospektive Chart-Review-Studie an zwei NF1-Zentren in Deutschland. Die dabei erhobenen Daten aus der deutschen Versorgung sollten als externe Kontrollkohorte für einen nicht-randomisierten Vergleich mit den Patienten der Studie **SPRINT** dienen. Die Studie wurde von einem unabhängigen Dritten konzipiert und durchgeführt, wobei methodische Vorgaben des IQWiG bestmöglich berücksichtigt wurden [80].

Da es sich um keinen randomisierten Vergleich handelt, war der Einsatz geeigneter Adjustierungsverfahren erforderlich, um eine strukturelle Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen in Bezug auf vordefinierte Confounder herzustellen. Bereits vor Durchführung der Adjustierung zeigte sich jedoch eine deutliche Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen, gemessen anhand der standardisierten mittleren Differenz (SMD). Absolutwerte der SMD $\geq 0{,}2$ deuten hierbei auf eine ausgeprägte Ungleichheit der Baseline-Charakteristika hin.

Für den geplanten indirekten Vergleich ohne Brückenkomparator zwischen SPRINT-Patienten und externer Kontrolle hätte ein Propensity-Score-Modell zur Adjustierung der Unterschiede eingesetzt werden müssen. Aufgrund eines hohen Anteils fehlender Werte in zentralen Confoundern konnte das dafür vorgesehene logistische Regressionsmodell jedoch nicht konvergieren. Selbst bei Ausschluss der betroffenen Confounder (Beschaffenheit/Lokalisation und NF1-Deletionsstatus) ließ sich zwar eine Modellkonvergenz erzielen, jedoch bestand weiterhin eine mangelnde Überlappung zwischen den Patientenpopulationen. Dies weist auf

eine anhaltende Heterogenität hin, sodass der vorgesehene indirekte Vergleich mit adjustiertem Kontrollarm nicht durchgeführt werden konnte.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische*

Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

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

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

Tabelle 4-15: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
KOMET (NCT04924608)	nein	ja	abgeschlossen	1. Datenschnitt: 5. August 2024 2. Datenschnitt: 15 März 2025 Finale Analyse: 17. März 2025	Intervention: Selumetinib Kapseln 25 mg/m^2 KOF BID Placebo Vergleich: Placebo Kapseln zur Selumetinib-Maskierung (25 mg/m^2 KOF BID)
PROTECT (NCT05825365)	nein	ja	abgebrochen	Nicht zutreffend	Intervention: Selumetinib Kapseln 25 mg/m^2 KOF BID Placebo Vergleich: Placebo Kapseln zur Selumetinib-Maskierung (25 mg/m^2 KOF BID)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-15 geben den Stand zum 22. September 2025 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-15 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
KOMET (NCT04924608)	Abweichende Einschlusskriterien beim Patientenkollektiv. Es sind keine Patienten der bewertungsrelevanten Population in der Studie enthalten. (A1)
PROTECT (NCT05825365)	Abweichende Einschlusskriterien beim Patientenkollektiv. Es sind keine Patienten der bewertungsrelevanten Population in der Studie enthalten, zudem wurde die Studie abgebrochen. (A1)

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

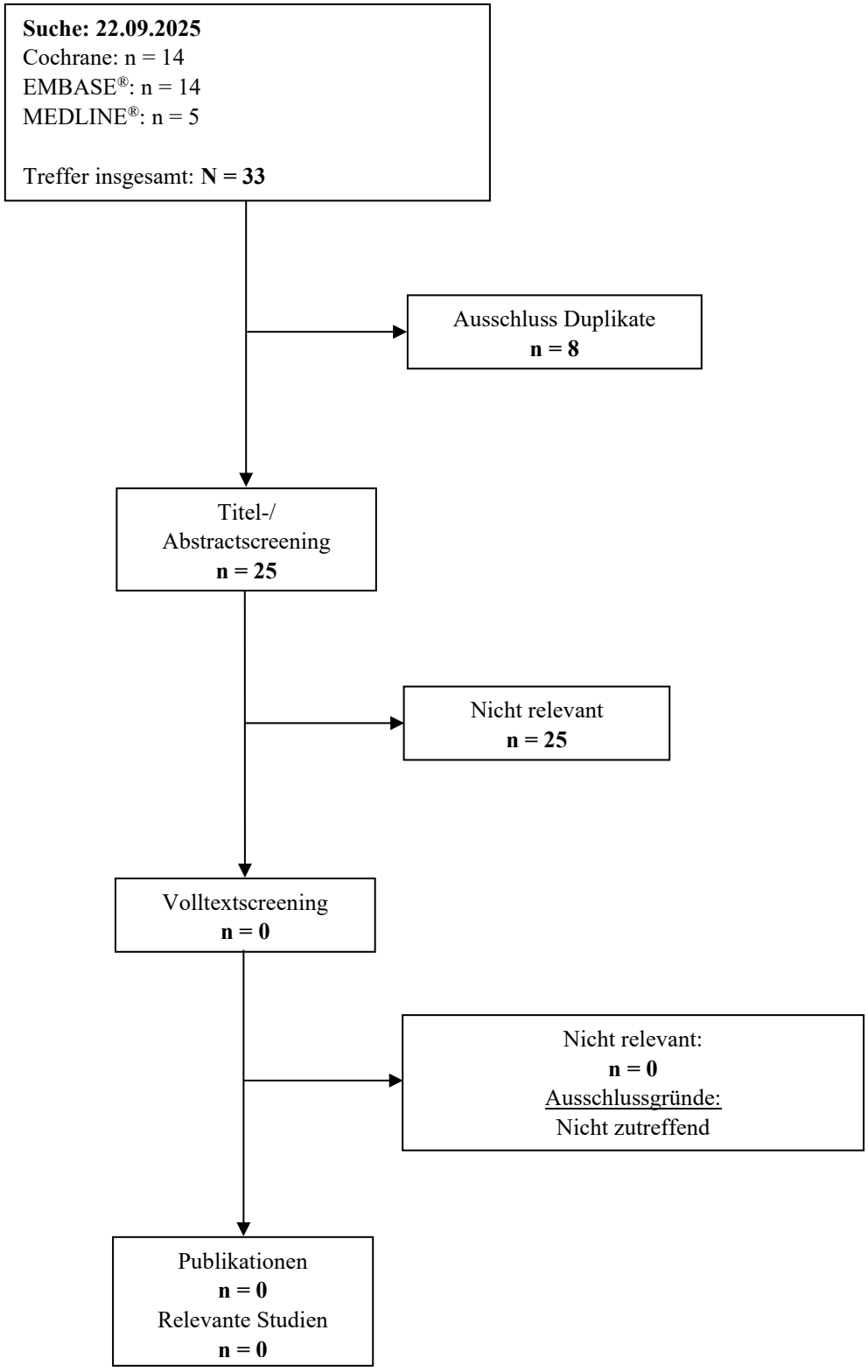


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 22. September 2025 durchgeführt und erzielte insgesamt 33 Treffer in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und Cochrane. Nach Ausschluss der acht Duplikate wurden gemäß Titel und Abstract die verbleibenden 25 Publikationen unter Berücksichtigung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgeschlossen. Aus diesem Grund erfolgte keine Volltextsichtung verbleibender Publikationen, sodass keine relevante Studie identifiziert werden konnte.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-15) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-17: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-17 geben den Stand zum 22. September 2025 wieder.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-15) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-18: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Entfällt, da keine Studien über die bibliografische Literaturrecherche sowie die Studienregistersuche identifiziert wurden.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

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

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

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

Tabelle 4-28 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

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

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

Tabelle 4-29: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

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

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-31: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-37: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-39: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
SPRINKLE (NCT05309668)	nein	ja	laufend	1 Datenschnitt: 8. August 2024[a]	Selumetinib, 25 mg/m² KOF BID
SPRINT (NCT01362803)	ja	nein	Phase-I: abgeschlossen Phase-II: laufend	Phase-I 1. Datenschnitt: 4. Januar 2016 2. Datenschnitt: 29. Juni 2018 Phase-II 1. Datenschnitt: 29. Juni 2018 2. Datenschnitt: 29. März 2019 3. Datenschnitt: 31. März 2021	Phase-I: Selumetinib, 20 mg/m² KOF, 25 mg/m² KOF oder 30 mg/m² KOF BID Phase-II: Selumetinib, 25 mg/m² KOF BID
PASS (NCT05388370)	ja	ja	laufend	Von Mai 2022 bis Mai 2028	Selumetinib, 25 mg/m² KOF BID
ESR-17-12847 (KCT0003700)	nein	ja	laufend	Von März 2019 bis Dezember 2023	Selumetinib, 25 mg/m² KOF BID
D1346R00016 (NCT06175637)	nein	ja	laufend	Von Dezember 2023 bis November 2027	Selumetinib, 25 mg/m² KOF BID
D1346C00013 (NCT04495127)	nein	ja	abgeschlossen	1. Datenschnitt: 16. Juni 2021 2. Datenschnitt: 08. Dezember 2021 3. Datenschnitt: 23. Dezember 2022	Selumetinib, 25 mg/m² KOF BID
D1346C00011 (NCT04590235)	nein	ja	abgeschlossen	1. Datenschnitt: 30. Januar 2022 2. Datenschnitt: 16. August 2022 3. Datenschnitt: 15. August 2023	Selumetinib, 25 mg/m² KOF BID

Studie	Zulassungs-studie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
D1346C00015 (NCT05101148)	nein	ja	laufend	Von Juli 2021 bis Januar 2026	Selumetinib, 25 mg/m^2 KOF BID
D1346R00002 (NCT03259633)	nein	ja	abgeschlossen	August 2017 bis zur Zulassung von Selumetinib in den USA	Selumetinib, 25 mg/m^2 KOF BID
US Selumetinib Registry (NCT05683678)	nein	ja	abgebrochen	Von Januar 2019 bis November 2024	Selumetinib, 25 mg/m^2 KOF BID

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Ein zweiter Datenschnitt ist geplant, nachdem alle Patienten die Möglichkeit hatten, 25 Zyklen abzuschließen (oder Selumetinib vorzeitig abzubrechen). Ein dritter Datenschnitt ist geplant, wenn alle Patienten die Möglichkeit hatten, ihre letzte Untersuchung in der Studie abzuschließen, einschließlich der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung für Patienten im Alter von < 5 Jahren.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-39 geben den Stand zum 22. September 2025 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-39 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
PASS (NCT05388370)	Es liegen noch keine Studienergebnisse vor. (A6)
D1346R00016 (NCT06175637)	Es liegen noch keine Studienergebnisse vor. (A6)
D1346R00002 (NCT03259633)	Der Studientyp entspricht nicht den Anforderungen. (A5)[a]
US Selumetinib Registry (NCT05683678)	Die Studie wurde abgebrochen. (A6)
a: Entspricht nicht den Anforderungen an eine wissenschaftliche Studie, da keine wissenschaftliche Fragestellung verfolgt wird. Die Erhebung und Dokumentation der Ergebnisse ist daher nicht zielgerichtet, folgt lokalen Vorgaben und lässt somit keine standardisierte und vollständige Darstellung der Ergebnisse zu. Ziel ist der Zugang zur Behandlung mit Selumetinib.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

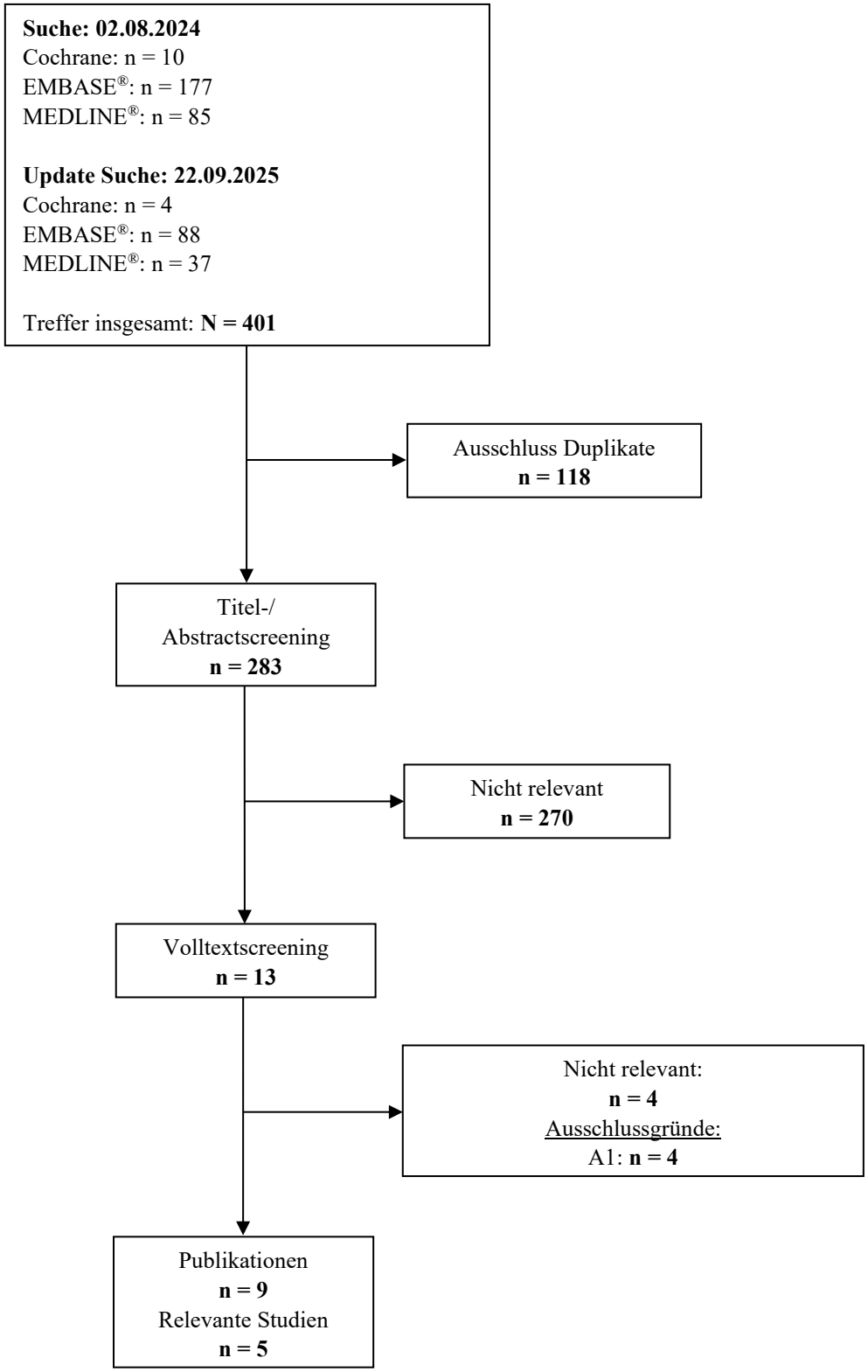


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 2. August 2024 in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und Cochrane durchgeführt. Ein Update der Suche erfolgte am 22. September 2025. Insgesamt konnten 401 Treffer identifiziert werden, wobei es sich bei 118 Treffern um Duplikate handelte. Von den verbleibenden Treffern wurden 270 Publikationen mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Es wurden vier Publikationen im Volltext geprüft. Neun Publikationen wurden als relevant identifiziert. Vier können der Zulassungsstudie **SPRINT** zugeordnet werden, zwei der Studie **D1346C00015** und jeweils eine den Studien **D1346C00013**, **D1346C00011** und **ESR-17-12847.**

- Dombi et al. (2016) [81]
- Gross (2020) [19]
- Gross et al. (2023) [82]
- Gross et al. (2024) [83]
- Suenobu et al. (2023) [84]
- Wang et al. (2024) [85]
- Viskochil et al. (2024) [86]
- Viskochil et al. (2024) [87]
- Kim et al. (2024) [36]

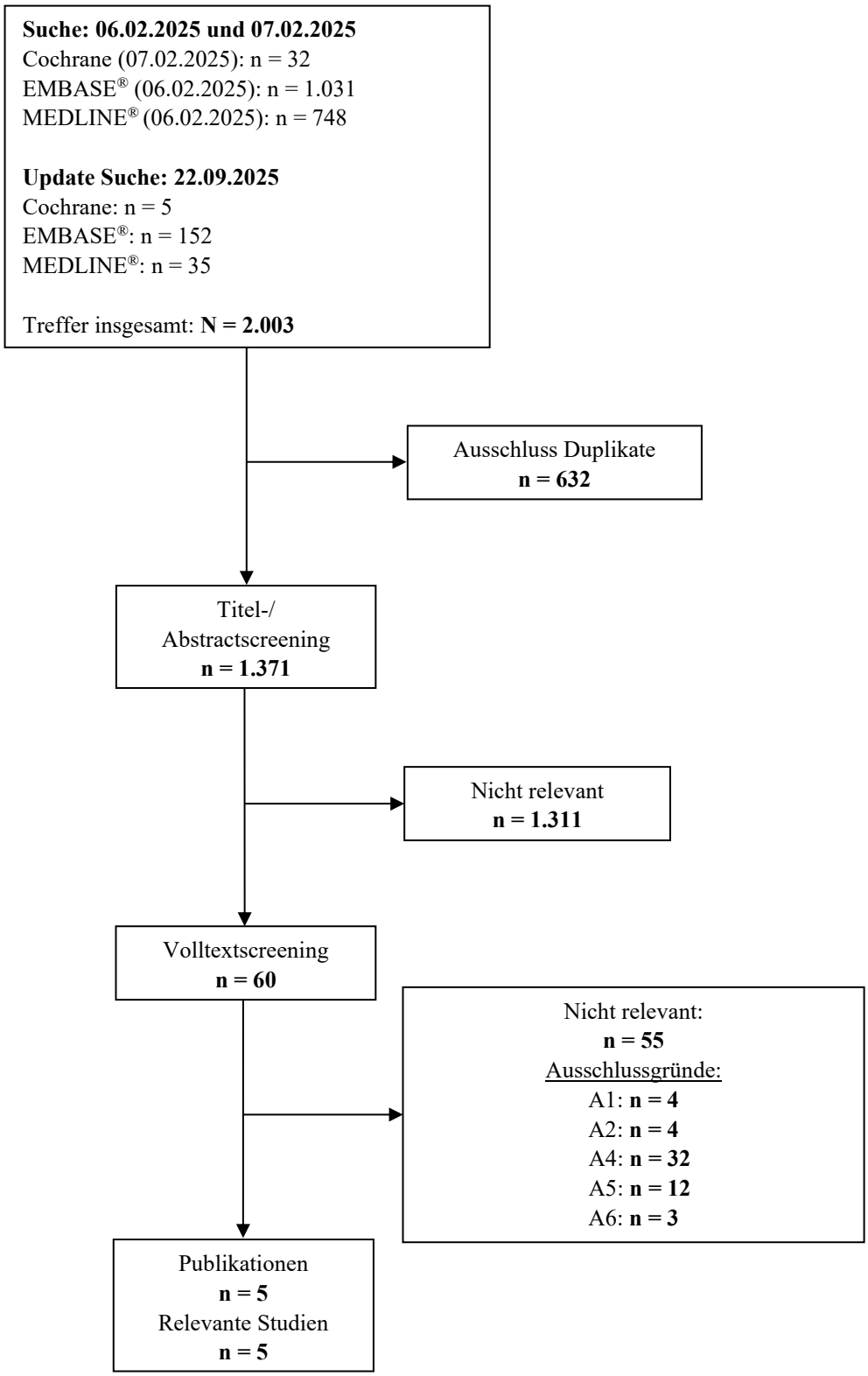


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit BSC

Die bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen zur Best Supportive Care wurde am 6. Februar 2025 in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und am 7. Februar 2025 in der Datenbank Cochrane durchgeführt. Ein Update der Suche erfolgte am 22. September 2025. Insgesamt konnten 2.003 Treffer identifiziert werden, wobei es sich bei 632 Treffern um Duplikate handelte. Von den verbleibenden Treffern wurden 1.311 Publikationen mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Es wurden 60 Publikationen im Volltext geprüft. Fünf Publikationen wurden als relevant identifiziert.

- Fisher et al. (2008) [88]
- Kotch et al. (2023) [89]
- Nguyen et al. (2012) [90]
- Nguyen et al. (2013) [46]
- Well et al. (2021) [91]

Mit Fisher et al. (2008), Kotch et al. (2023), Nguyen et al. (2012), Nguyen et al. (2013) und Well et al. (2021) wurden Veröffentlichungen zur Wachstumsrate von PN unter BSC identifiziert.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-15) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-41: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdaten-bank und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
SPRINT (NCT01362803)	**clinicaltrials.gov:** NCT01362803 [92] **EU-CTR:** 2016-000847-16 [93]	ja	ja	Phase-I: abgeschlossen Phase-II: laufend
D1346C00013 (NCT04495127)	**clinicaltrials.gov:** NCT04495127 [94]	ja	ja	abgeschlossen
D1346C00011 (NCT04590235)	**clinicaltrials.gov:** NCT04590235 [95]	ja	ja	abgeschlossen
D1346C00015 (NCT05101148)	**clinicaltrials.gov:** NCT05101148 [96] **EU-CTR:** 2020-005648-52 [97] **CTIS:** 2024-517216-29-00 [98]	ja	ja	laufend
SPRINKLE (NCT05309668)	**clinicaltrials.gov:** NCT05309668 [99] **EU-CTR:** 2020-005608-20 [100] **CTIS:** 2023-517216-29-00 [101] **AMIce:** 2020-005608-20 [102]	ja	nein	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Bei der Suche nach relevanten Studien zu BSC in den Studienregistern konnten keine relevanten Studien identifiziert werden. Die Studien **NCI-08-C-0079** (NCT00924196) und die Studie **01-C-0222** (NCT00021541) wurden ausgeschlossen (A4). In den Tragenden Gründen zum Verfahren 2021-08-15-D-714 (Erstbewertung von Selumetinib) wurden vergleichende Analysen mit einer altersangepassten Kohorte aus **NCI-08-C-0079** und dem Placebo-Arm aus **01-C-0222** nicht in die Bewertung eingeschlossen, da beide Studienpopulation vom G-BA als nicht vergleichbar zur Studie **SPRINT** bewertet wurden [8].

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-41 geben den Stand zum 22. September 2025 wieder. Die Suche über AMIce (https://portal.dimdi.de) und das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) zu den als relevant identifizierten Studien wurden am 22. September 2025 durchgeführt, hierbei wurden keine Einträge identifiziert.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-15) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-42: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literatur-recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern /Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
SPRINT (NCT01362803)	• G-BA Nutzenbewertung zu Selumetinib (Vorgangsnummer 2021-08-15-D-714) [103] • G-BA Nutzenbewertung zu Selumetinib (Vorgangsnummer 2023-07-01-D-959) [26]	ja	ja	ja
D1346C00013 (NCT04495127)	• G-BA Nutzenbewertung zu Selumetinib (Vorgangsnummer 2023-07-01-D-959) [26]	ja	ja	ja
D1346C00011 (NCT04590235)	• G-BA Nutzenbewertung zu Selumetinib (Vorgangsnummer 2023-07-01-D-959) [26]	ja	ja	ja
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-42 geben den Stand zum 22. September 2025 wieder.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-43: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Einarmige Studie ohne zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
SPRINT (NCT01362803)	ja	nein	ja	ja [31, 104]	ja [92, 93]	ja [19, 26, 81-83, 103]
D1346C00013 (NCT04495127)	nein	ja	nein	ja [32, 105]	ja [94]	ja [26, 84]
D1346C00011 (NCT04590235)	nein	ja	nein	ja [33, 106, 107]	ja [95]	ja [26, 85]
D1346C00015 (NCT05101148)	nein	ja	nein	ja [37, 108]	ja [96-98]	ja [86, 87]
SPRINKLE (NCT05309668)	nein	ja	nein	ja [39]	ja [99-102]	nein
ESR-17-12847 (KCT0003700)	nein	ja	nein	nein	nein	ja [36]
Studien zur BSC						
Fisher et al. (2008)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [88]
Kotch et al. (2023)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [89]
Nguyen et al. (2012)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [90]
Nguyen et al. (2013)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [46]
Well et al. (2021)	nein	nein	ja	nein	nein	ja [91]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

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

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-44: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
SPRINT (NCT01362803)	Einarmig, offen, Phase I/II	<u>Phase II, Stratum 1</u> Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 18 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 Inoperable PN waren definiert als PN, die chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität aufgrund der Nähe zu lebens-wichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN.	<u>Phase II, Stratum 1</u> Selumetinib 25 mg/m^2 BID (N = 50)	Laufend <u>Phase I</u> 1. Datenschnitt: 4. Januar 2016 2. Datenschnitt: 29. Juni 2018 <u>Phase II, Stratum 1</u> 1. Datenschnitt: 29. Juni 2018 2. Datenschnitt: 29. März 2019 3. Datenschnitt: 31. März 2021 Nachbeobachtung für 5 Jahre nach Selumetinib oder insgesamt 7 Jahre – je nachdem, was länger dauert	4 Studienzentren in den USA <u>Zeitraum:</u> <u>Phase I:</u> Ab September 2011 – Februar 2021 <u>Phase II, Stratum 1</u> Seit Juli 2015 – laufend geplantes Studienende: Januar 2032	<u>Phase II, Stratum 1</u> <u>Primärer Endpunkt</u> • ORR <u>Sekundäre Endpunkte</u> • Verringerung des Tumorvolumens • TTR • BOR • DOR • PFS • Symptom-checkliste • NRS-11-Schmerzskala • PII • MMT • ROM • Greifkraft und Schlüsselgriff • PROMIS • Beinlängen-diskrepanz • Sehtest • Exophthalmometrie • $FEV_{1/0,75}$

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						• R_{20} • AHI • DVQ • 6MWT • GIC • PedsQL • UE
D1346C00013	Einarmig, offen, Phase I	Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 18 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 Inoperable PN waren definiert als PN, die chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN.	Selumetinib 25 mg/m^2 BID (N = 12)	1. Datenschnitt: 16. Juni 2021 2. Datenschnitt: 08. Dezember 2021 Finaler Datenschnitt: 23. Dezember 2022	4 Studienzentren in Japan Zeitraum: August 2020 – Mai 2023	<u>Primärer Endpunkt</u> • Sicherheit und Verträglichkeit <u>Sekundäre Endpunkte</u> • Pharmakokinetik • Verringerung des Tumorvolumens • ORR • DOR • CGIC • PedsQL

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
D1346C00011	Einarmig, offen, Phase I	Pädiatrische Kohorte: Kinder und Jugendliche im Alter von ≥ 3 bis < 18 Jahren mit symptomatischen inoperablen PN bei NF1 Erwachsenenkohorte: Erwachsene im Alter von ≥ 18 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 Inoperable PN waren definiert als PN, die chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN.	Selumetinib 25 mg/m^2 BID Pädiatrische Kohorte (N = 20) Erwachsenenkohorte: (N = 17)	Interim Datenschnitt: 30. Januar 2022 Primärer Datenschnitt: 16. August 2022 Finaler Datenschnitt: 15. August 2023	2 Studienzentren in China Zeitraum: Dezember 2020 – August 2026	<u>Primäre Endpunkte</u> • Sicherheit und Verträglichkeit • Pharmakokinetik <u>Sekundäre Endpunkte</u> • ORR • DOR • PFS • TTP • TTR • FLACC-Skala • Face Pain Scale • NRS-11 • PII • Schmerzmedikation • PedsQL (pädiatrische Kohorte) • EORTC QLQ-C30 und PlexiQoL (Erwachsenenkohorte) • Körperliche Leistungsfähigkeit (anhand PROMIS) • Entstellung • PGIS/PGIC

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
D1346C00015 (NCT05101148)	Einarmig, offen, Phase-I	Jugendliche Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN	Selumetinib 25 mg/m^2 BID Behandlungsphase 1 und 2 (N = 24)	Laufend DCO1: Nachdem alle 6. April 2022 DCO2: 24. April 2023	9 Prüfärzte an 9 Standorten in 4 Ländern (Polen, Russische Föderation, Spanien und USA) Zeitraum: seit Juli 2021 – laufend (geplantes Studienende Januar 2026)	Primäre Endpunkte: • Wirksamkeit fettarmer Mahlzeit auf die PK von Selumetinib-Kapseln • Gastrointestinale Verträglichkeit von Selumetinib-Kapseln Sekundäre Endpunkte: • Sicherheit und Verträglichkeit • PK von Selumetinib und dem N-Desmethyl-Selumetinib-Metaboliten

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
SPRINKLE	Einarmig, offen, Phase-I/II	Pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 7 Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN	Selumetinib 25 mg/m^2 BID (N = 36)	Laufend DCO1: 8. April 2024 DCO2 (geplant): Nachdem alle Patienten die Möglichkeit hatten, 25 Zyklen abzuschließen DCO3 (geplant): Nachdem alle Patienten die Möglichkeit hatten, ihre letzte Untersuchung in der Studie abzuschließen, einschließlich der langfristigen Sicherheitsnach-beobachtung für Patienten im Alter von < 5 Jahren	16 Standorte in sieben Ländern (Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Russische Föderation, Spanien und USA) Zeitraum: seit Januar 2022 – laufend (geplantes Studienende April 2028)	Primäre Endpunkte: • PK von Selumetinib • Sicherheit und Verträglichkeit Sekundäre Endpunkte: • Schmackhaftigkeit • PK von Selumetinib und dem N-Desmethyl-Selumetinib-Metaboliten • ORR

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
ESR-17-12847	Einarmig, offen, Phase II	Pädiatrische Patienten im Alter von ≥ 3 Jahren bis ≤ 18 Jahre und erwachsene Patienten mit NF1 und inoperablen PN	Selumetinib Alter ≥ 3 Jahren bis ≤ 18 Jahre: Gruppe 1: 20 mg/m^2 BID (N = 30) Gruppe 2: 25 mg/m^2 BID (N = 30) Alter ≥ 19 Jahre: Gruppe 3: 50 mg BID (N = 10) Gruppe 4: 25 mg/m^2 BID (N = 20)	Abgeschlossen	1 Studienzentrum in Korea	<u>Primäre Endpunkte:</u> • Sicherheit • PK von Selumetinib <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • ORR • PedsQL, NPS/WBS und INF1-QOL/KNPQ • Neuropsychia-trischer Test
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quellen: [11, 31, 34-37, 39, 40, 96, 106-108]						

Tabelle 4-45: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchung Studien zur BSC

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Fisher et al. (2008)	Prospektive Studie	Patienten mit NF1 und PN und hohem Risiko für Progression aber keiner dokumentierten Progression.	Keine Intervention N = 18	MRT-Untersuchungen im Abstand von ca. einem Jahr	Neuro-Onkologische-Klinik am Children's Hospital of Philadelphia, USA	Wachstumsrate der PN
Kotch at al. (2023)	Retrospektive Kohortenstudie	Kinder ab 9 Jahren mit PN	Keine Intervention N = 25	4 Jahre vor und nach der Pupertät	Children’s Hospital of Philadelphia	Wachstumsrate der PN
Nguyen et al. (2012)	Retrospektive Kohortenstudie	Patienten mit NF1	Keine Intervention N = 201	Mediane Nach-beobachtungszeit 2,2 Jahre	MRT-Untersuch-ungen zwischen 2003 und 2008 am Universitäts-klinikum Hamburg-Eppendorf	Wachstumsrate der PN
Nguyen et al. (2013)	Retrospektive Studie	Patienten mit NF1 und PN, postoperativ	Keine Intervention N = 52	Variable Nach-beobachtungszeit	MRT-Untersuch-ungen zwischen 1999 und 2010 am Universitäts-klinikum Hamburg-Eppendorf	Wachstumsrate der PN
Well et al. (2021)	Retrospektive Studie	Patienten mit NF1-Gendeletionen sowie einer Kontrollgruppe mit NF1 ohne große Deletionen	Keine Intervention N = 76	Variable Zeit zwischen MRT-Untersuchungen	MRT-Untersuch-ungen zwischen September 2003 bis März 2019 am Universitäts-klinikum Hamburg-Eppendorf	Wachstumsrate der PN

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [37, 46, 88-91]						

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Studie	**Selumetinib**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
D1346C00011	Selumetinib 25 mg/m^2 BID	Alle Medikamente oder Impfstoffe, einschließlich rezeptfreier oder verschreibungspflichtiger Medikamente, Vitamine und/oder pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel, die der Patient bei Studieneinschluss oder während der Studie erhielt, mussten mit folgenden Angaben dokumentiert werden: • Verwendungszweck • Datum der Verabreichung, einschließlich Start- und Enddatum • Dosierungsinformationen, einschließlich Dosis und Häufigkeit Sofern es nicht als klinisch indiziert erachtet wurde, sollten die Patienten keine anderen zusätzlichen Medikamente einnehmen, die mit der Studienmedikation interferieren konnten. Starke oder mäßige Induktoren von CYP3A4 sowie starke oder mäßige Inhibitoren von CYP3A4 oder CYP2C19 wurden zu keinem Zeitpunkt während der Studie empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren sollte während des ersten Zyklus bis nach der PK-Bewertung vermieden werden. Sollte sich die gleichzeitige Anwendung von Selumetinib mit starken oder mäßigen CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren während der verbleibenden Studiendauer nicht vermeiden lassen, sollte die Selumetinib-Dosis gemäß den Vorgaben des Studienprotokolls reduziert und die Patienten engmaschig auf mögliche Toxizitäten überwacht werden. Die Selumetinib-Dosis konnte nach einer Auswaschphase von fünf Halbwertszeiten des Inhibitors wieder erhöht werden. Da Selumetinib-Kapseln Vitamin E enthielten, sollten die Patienten angewiesen werden, keine zusätzlichen Vitamin-E-Präparate einzunehmen, um die maximale Tagesdosis an Vitamin E nicht zu überschreiten. Hohe Vitamin E Dosen hätten das Risiko von Blutungen erhöhen und die Blutgerinnung beeinträchtigen können. Bei Patienten, die gleichzeitig Cumarin-Antikoagulanzien (z. B. Warfarin) nahmen, sollte Selumetinib mit Vorsicht verabreicht werden. Bei diesen Patienten sollten Untersuchungen zur Blutgerinnung, einschließlich INR, häufiger durchgeführt werden, um die Dosis der Antikoagulanzien entsprechend anzupassen. Andere als die oben beschriebenen Medikamente, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten als notwendig erachtet wurden, konnten nach dem Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden und sollten in den entsprechenden Abschnitten des eCRF dokumentiert werden
D1346C00015	Selumetinib 25 mg/m^2 BID	Alle Medikamente oder Impfstoffe, einschließlich rezeptfreier oder verschreibungspflichtiger Medikamente, Vitamine und/oder pflanzlicher Nahrungsergänzungsmittel) die der Patient bei Studieneinschluss oder während der Studie erhielt, mussten mit folgenden Angaben dokumentiert werden: • Verwendungszweck • Datum der Verabreichung, einschließlich Start- und

Studie	Selumetinib	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
		Enddatum • Dosierungsinformationen, einschließlich Dosis und Häufigkeit Bei Fragen zu Begleit- oder Vorbehandlungen sollte der medizinische Monitor kontaktiert werden. Wenn aufgrund neuer oder nicht behobener unerwünschter Ereignisse eine Begleitbehandlung verabreicht wurde, sollte dies dokumentiert werden. Die Patienten mussten angewiesen werden, keine Medikamente, einschließlich rezeptfreier Produkte, einzunehmen, ohne zuvor den Prüfarzt zu konsultieren. Sofern es nicht als klinisch indiziert erachtet wurde, sollten die Patienten keine anderen zusätzlichen Medikamente einnehmen, die nicht Teil der Studie waren und mit der Studienmedikation interferieren konnten. Während des ersten Zyklus der Behandlungsphasen T1, T2 und T3 (falls durchgeführt) sollte die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten Induktoren und Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2C19 oder Fluconazol vermieden werden. Wenn während der T2-Extension und den Zyklen 2 und 3 während der Behandlungsphase T3 die gleichzeitige Anwendung von Selumetinib mit starken oder moderaten CYP3A4-Inhibitoren oder Fluconazol nicht vermeidbar war, sollte die Selumetinib-Dosis reduziert werden. Der Patient sollte engmaschig auf mögliche Toxizitäten überwacht werden. Der medizinische Monitor sollte kontaktiert werden, um zu besprechen, ob diese Patienten aus der Studie genommen werden sollten oder, falls ein klinischer Nutzen angenommen wird, die Studie fortgesetzt werden kann. Selumetinib-Kapseln enthalten Vitamin E in Form von D-α-Tocopheryl-Polyethylenglykol-1000-Succinat, einer wasserlöslichen Form von Vitamin E, die als Hilfsstoff in der Formulierung dient. Die maximale Tagesdosis an Vitamin E, die ein Patient aus Selumetinib erhalten kann, beträgt etwa 261,6 mg/Tag. Daher sollten die Patienten keine Vitamin-E-Präparate einnehmen. Es wurde berichtet, dass hohe Dosen von Vitamin E Blutungen verursachen und die Blutgerinnung beeinträchtigen können. Bei Patienten, die gleichzeitig Cumarin-Antikoagulanzien (z. B. Warfarin) nahmen, sollte Selumetinib mit Vorsicht verabreicht werden. Bei diesen Patienten sollte der INR-Wert häufiger überwacht/die Antikoagulanzien-Einstellung häufiger überprüft und die Dosis der Antikoagulanzien entsprechend angepasst werden. Verbotene Begleitmedikamente/-therapien: • Andere Prüfpräparate • Andere in Untersuchung befindliche Antikrebstherapie als die in dieser Studie untersuchte • MEK-, RAS- oder RAF-Inhibitor (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Vemurafenib) • Andere systemische NF1-PN-Target-Behandlungen (einschließlich Chemotherapie, Hormontherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder biologische

Studie	**Selumetinib**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
		Therapie) • Wachstumsfaktoren • Thrombozytentransfusion • Multivitamine mit Vitamie E • Pflanzliche Präparate oder Medikamente, die als starke oder mäßige Induktoren oder Inhibitoren von CYP2C19 und CYP3A4 oder Fluconazol bekannt sind
SPRINKLE	Selumetinib 25 mg/m^2 BID	Andere Medikamente, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten als notwendig erachtet werden, können nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. 22,2 % (8/36) der Patienten gaben zum DCO1 an, zuvor andere Medikamente eingenommen zu haben. Alle Patienten erhielten mindestens ein zulässiges Begleitmedikament. Art und Häufigkeit, der während der Studie zum DCO1 verabreichten Begleitbehandlungen waren in allen Kohorten ähnlich und repräsentativ für die Behandlungen, die den Patienten in der Zielpopulation üblicherweise verschrieben werden. Die am häufigsten (≥ 25 % der Patienten in der Gesamtpopulation) verwendeten anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassen von Arzneimitteln waren Anilide, andere Emollientien und Schutzmittel (jeweils 14 Patienten (38,9 %)); andere Antibiotika zur topischen Anwendung (13 Patienten (36,1 %)); starke Kortikosteroide (Gruppe III) (10 Patienten (27,8 %)); Propionsäurederivate (12 Patienten (33,3 %)); Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum (9 Patienten (25,0 %)); und probiotische Antidiarrhoika (9 Patienten (25,0 %)). Die folgenden Medikamente sind nicht erlaubt: • Andere Prüfpräparate • Andere MEK-Inhibitoren • Andere systemische NF1-PN-Target-Behandlungen • Strahlentherapie • Wachstumsfaktoren • Bluttransfusion (Erythrozyten oder andere Blutprodukte) • Multivitamine mit Vitamin E (nur bei Behandlung mit dem Granulat erlaubt) Pflanzliche Präparate oder Medikamente, die als starke oder mäßige Induktoren von CYP3A4 oder als starke oder mäßige Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2C19 bekannt sind

Studie	**Selumetinib**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
ESR-17-12847	Selumetinib 20 mg/m^2 BID Selumetinib 25 mg/m^2 BID Selumetinib 50 mg BID	Andere Medikamente, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten als notwendig erachtet wurden, konnten nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. Die folgenden Medikamente waren nicht erlaubt: • Andere Krebs-Chemotherapien, Bestrahlungen, Immuntherapien, biologische Therapien, hämatopoetische Wachstumsfaktoren oder Prüfpräparate • Vitamin-E-Dosen, die über 100 % der empfohlenen Tagesdosis liegen Die Verwendung von Kortikosteroiden zur Kontrolle der mit dem zugrunde liegenden NF1 verbundenen Symptome oder aus anderen Gründen war zulässig. Während der gesamten Studie waren die Patienten angewiesen, Änderungen oder die Zugabe von Begleitmedikamenten zu vermeiden, insbesondere solche, die den Metabolismus von Selumetinib beeinflussen können, es sei denn, dies war klinisch indiziert.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11, 34-37, 39-41]		

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen zur BSC

Studie	**Behandlung**
Fisher et al. (2008)	Keine
Kotch et al. (2023)	Keine
Nguyen et al. (2012)	Keine
Nguyen et al. (2013)	Keine
Well et al (2021)	Keine
Quellen: [46, 88-91]	

Tabelle 4-48: Analyse-Sets der Studien **SPRINT**, **D1346C00013**, **D1346C00011**, **D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847**

Analyse-Set	**Definition**
SPRINT	
FAS	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben.
***Safety*-Population**	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben.
D1346C00013	
***Safety*-Population**	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben.
D1346C00011	
***Safety*-Population**	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben.
D1346C00015	
***Safety*-Population**	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben.
SPRINKLE	
***Safety*-Population**	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben.
ESR-17-12847	
***Safety*-Population**	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben.
Wirksamkeitsanalyse-Set	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [31, 34-37, 105, 107]	

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SPRINT, Phase II, Stratum 1		**N = 50**
Alter, Jahre	Mittelwert ± s	10,3 ± 3,9
	Median	10,2
	Min–Max	3,5–17,4
Geschlecht, n (%)	Männlich	30 (60,0)
	Weiblich	20 (40,0)
Abstammung, n (%)	Kaukasisch	42 (84,0)
	Afroamerikanisch	4 (8,0)
	Asiatisch	1 (2,0)
	Andere	3 (6,0)
Ethnie, n (%)	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	45 (90,0)
	Hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (4,0)
	Unbekannt	2 (4,0)
	Nicht berichtet	1 (2,0)
Körpergröße, cm	Mittelwert ± s	133,8 ± 21,0
	Median	132,8
	Min–Max	100,3–171,2
Körpergewicht, kg	Mittelwert ± s	34,9 ± 16,5
	Median	29,6
	Min–Max	15,7–88,7
KOF, m^2	Mittelwert ± s	1,1 ± 0,3
	Median	1,0
	Min–Max	0,7–1,9
BMI, kg/m^2	Mittelwert ± s	18,6 ± 4,3
	Median	17,6
	Min–Max	12,6–39,2
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [31]		

Tabelle 4-50: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SPRINT, Phase II, Stratum 1		**N = 50**
Zeit seit der Diagnose von NF1, Jahre	N*	48
	Mittelwert ± s	9,0 ± 4,1
	Median	8
	Min–Max	2,0–16,5
Zeit seit der Diagnose des PN, Jahre	N*	45
	Mittelwert ± s	7,6 ± 3,8
	Median	6,3
	Min–Max	0,7–16,5
Volumen der Zielläsion, ml	Mittelwert ± s	837,1 ± 925,0
	Median	487,5
	Min–Max	5,6–3820,0
Klassifikation der Zielläsion, n (%)	Typisch	45 (90,0)
	Nodulär	4 (8,0)
	Einzeln nodulär	1 (2,0)
Status der Zielläsion, n (%)	Progressiv	21 (42,0)
	Nicht progressiv	15 (30,0)
	Unbekannt	14 (28,0)
Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik[a], n (%)	Entstellung	44 (88,0)
	Schmerzen	26 (52,0)
	Beeinträchtigung der Motorfunktion	33 (66,0)
	Beeinträchtigung der Atemfunktion	16 (32,0)
	Beeinträchtigung der Darm- und Blasenfunktion	10 (20,0)
	Beeinträchtigung der Sehfähigkeit	10 (20,0)
	Andere	12 (24,0)
Von der Zielläsion hervorgerufene Schmerzen, n (%)	N*	48
	Ja	26 (52,0)
	Nein	22 (44,0)
Anzahl der von der Zielläsion hervorgerufenen Symptome	Median	3,0
	Min–Max	1–4
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Hals/Rumpf	12 (24,0)
	Kopf	9 (18,0)
	Kopf/Hals	8 (16,0)
	Rumpf/Extremitäten	12 (24,0)
	Rumpf	5 (10,0)
	Becken	-
	Brust	-
	Extremitäten	4 (8,0)

Studie SPRINT, Phase II, Stratum 1		**N = 50**
Lansky Performance Status	N*	47
	Mittelwert ± s	86,8 ± 8,10
	Median	90
	Min–Max	70–100
Karnofsky Performance Status	N*	3
	Mittelwert ± s	83,3 ± 5,77
	Median	80
	Min–Max	80–90
Vorbehandlung der NF1/PN, n (%)	Jegliche Vorbehandlung	39 (78,0)
	Medikamentöse Therapie	31 (62,0)
	Operation	28 (56,0)
	Strahlentherapie	1 (2,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Es können mehrere Symptome von der Zielläsion hervorgerufen werden. Quelle: [31]		

Tabelle 4-51: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie D1346C00013		**N = 12**
Alter, Jahre	Mittelwert ± s	12,6 ± 3,1
	Median	13,3
	Min–Max	7,5-18,2
Geschlecht, n (%)	Männlich	3 (25,0)
	Weiblich	9 (75,0)
Abstammung, n (%)	Asiatisch	12 (100,0)
Ethnie, n (%)	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	12 (100,0)
Ethnische Population, n (%)	Japanisch	12 (100,0)
Körpergröße, cm	Mittelwert ± s	139,8 ± 13,9
	Median	142,4
	Min–Max	117,4–156,8
Körpergewicht, kg	Mittelwert ± s	35,0 ± 11,8
	Median	34,0
	Min–Max	20,7–58,9
KOF, m^2	Mittelwert ± s	1,2 ± 0,2
	Median	1,2
	Min–Max	0,8–1,6
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [32]		

Tabelle 4-52: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie D1346C00013		**N = 12**
Zeit seit der Diagnose von NF1, Jahre	Mittelwert ± s	10,4 ± 4,1
	Median	9,3
	Min–Max	4,2–17,9
Diagnostische Kriterien für NF1[a], n (%)	Jegliche Café-au-lait-Flecken	12 (100,0)
	Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken	12 (100,0)
	Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste	9 (75,0)
	Optikusgliom	1 (8,3)
	Zwei oder mehr Lisch-Knötchen	6 (50,0)
	Ausgeprägte Knochenveränderung	4 (33,3)
	Verwandten ersten Grades mit NF1	5 (41,7)
Klassifikation der Zielläsion[b], n (%)	Typisch	11 (91,7)
	Nodulär	1 (8,3)
	Einzeln nodulär	0 (0,0)
Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik[a], n (%)	Jegliche Symptome	12 (100,0)
	Verlust der Sehkraft	0 (0,0)
	Motorische Störungen im Gesicht	1 (8,3)
	Hörverlust	1 (8,3)
	Schluckbeschwerden	0 (0,0)
	Sprachstörungen	2 (16,7)
	Atemwegsobstruktion	2 (16,7)
	Beeinträchtigung der Atmung	2 (16,7)
	Beeinträchtigung der Blasenfunktion	0 (0,0)
	Beeinträchtigung der Darmfunktion	0 (0,0)
	Motorische Schwäche	4 (33,3)
	Beeinträchtigung der Bewegung	2 (16,7)
	Sensorische Defizite	2 (16,7)
	PN-bezogene Entstellungen	11 (91,7)
	Schmerz	7 (58,3)
	Andere Symptome	0 (0,0)
	Morbiditätskategorie „Atemwege“ gesamt	2 (16,7)
	Morbiditätskategorie „Darm/Blase“ gesamt	0 (0,0)
	Morbiditätskategorie „Entstellung“ gesamt	11 (91,7)
	Morbiditätskategorie „Motorfunktion“ gesamt	5 (41,7)
	Morbiditätskategorie „Schmerzen“ gesamt	7 (58,3)
	Morbiditätskategorie „Sehfähigkeit“ gesamt	0 (0,0)

Studie D1346C00013		**N = 12**
	Morbiditätskategorie „Sonstige“ gesamt	0 (0,0)
Lokalisation der Zielläsion[c], n (%)	Hals/Rumpf	4 (33,3)
	Kopf	2 (16,7)
	Kopf/Hals	1 (8,3)
	Rumpf/Extremitäten	0 (0,0)
	Rumpf	3 (25,0)
	Körper	0 (0,0)
	Extremitäten	2 (16,7)
	Andere	0 (0,0)
Lateralität der Zielläsion, n (%)	Beidseitig	4 (33,3)
	Rechts	3 (25,0)
	Links	5 (41,7)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Es können mehrere Symptome von der Zielläsion hervorgerufen werden. b: Klassifikation basierend auf bildgebenden Verfahren. c: Zielläsionen können mehr als eine anatomische Stelle betreffen. Quelle: [32]		

Tabelle 4-53: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00011** (pädiatrische Kohorte) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie D1346C00011		**N = 16**
Alter, Jahre	Mittelwert ± s	10,6 ± 3,8
	Median	11,0
	Min–Max	4–16
Geschlecht, n (%)	Männlich	9 (56,3)
	Weiblich	7 (43,8)
Abstammung, n (%)	Asiatisch	16 (100,0)
Ethnie, n (%)	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	16 (100,0)
Ethnische Population, n (%)	Chinesisch	16 (100,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [33]		

Tabelle 4-54: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00011** (pädiatrische Kohorte) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie D1346C00011		**N = 16**
Zeit seit der Diagnose von NF1, Jahre	Mittelwert ± s	3,9 ± 3,9
	Median	2,7
	Min–Max	0,4–14,3
Zeit seit der Diagnose des PN, Jahre	Mittelwert ± s	3,1 ± 4,1
	Median	1,1
	Min–Max	0,0–14
Volumen der Zielläsion, ml	Mittelwert ± s	766,7 ± 773
	Median	517,4
	Min–Max	47,6–2664,4
Diagnostische Kriterien für NF1[a], n (%)	Jegliche Café-au-lait-Flecken	16 (100,0)
	Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken	16 (100,0)
	Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste	16 (100,0)
	Optikusgliom	0 (0,0)
	Zwei oder mehr Lisch-Knötchen	10 (62,5)
	Ausgeprägte Knochenveränderung	0 (0,0)
	Verwandte ersten Grades mit NF1	1 (6,3)
Klassifikation der Zielläsion[b], n (%)	Typisch	16 (100,0)
	Nodulär	0 (0,0)
	Unbekannt	0 (0,0)
Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik[d], n (%)	Morbiditätskategorie „Atemwege“	1 (6,3)
	Morbiditätskategorie „Darm/Blase“	1 (6,3)
	Morbiditätskategorie „Entstellung“	5 (31,3)
	Morbiditätskategorie „Motorfunktion“	4 (25,0)
	Morbiditätskategorie „Schmerzen“	14 (87,5)
	Morbiditätskategorie „Sehfähigkeit“	0 (0,0)
	Morbiditätskategorie „Sonstige“	16 (100,0)
Von der Zielläsion hervorgerufene Schmerzen, n (%)	Ja	14 (87,5)
	Nein	2 (12,5)
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Hals/Rumpf	1 (6,3)
	Kopf	1 (6,3)
	Kopf/Hals	2 (12,5)
	Rumpf/Extremitäten	1 (6,3)
	Rumpf	3 (18,8)
	Extremitäten	5 (31,3)
	Andere[c]	3 (18,8)

Studie D1346C00011		**N = 16**
Lansky Performance Status	(100) Voll aktiv, normal	4 (25,0)
	(90) Geringfügige Einschränkungen bei körperlich anstrengender Aktivität	9 (56,3)
	(80) Aktiv, wird aber schneller müde	2 (12,5)
	(70) Größere Einschränkungen beim Spielen und weniger Zeit für Spielaktivitäten	1 (6,3)
Vorbehandlung der NF1/PN, n (%)	Jegliche Vorbehandlung	12 (75,0)
	Medikamentöse Therapie	3 (18,8)
	Operation	10 (62,5)
	Strahlentherapie	0 (0,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Patienten können mehr als ein diagnostisches Kriterium aufweisen. b: Klassifikation basierend auf bildgebenden Verfahren. c: 2 Patienten mit Kopf/Hals/Rumpf und ein Patient mit Extremitäten/Rumpf d: Morbiditäten werden durch den Prüfarzt erhoben. Es können mehrere Symptome von der Zielläsion hervorgerufen werden. Quelle: [33]		

Tabelle 4-55: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00015** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie D1346C00015		**N = 24**
Alter, Jahre	Mittelwert ± s	14,3 ± 1,7
	Median	15,0
	Min–Max	12–17
Geschlecht, n (%)	Männlich	12 (50,0)
	Weiblich	12 (50,0)
Abstammung, n (%)	Asiatisch	1 (4,2)
	Kaukasisch	23 (95,8)
Ethnie, n (%)	Hispanisch oder lateinamerikanisch	2 (8,3)
	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	22 (91,7)
Land, n (%)	Polen	9 (37,5)
	Russische Föderation	7 (29,2)
	Spanien	4 (16,7)
	USA	4 (16,7)
Körpergröße, cm	Mittelwert ± s	160,8 ± 9,4
	Median	158,5
	Min–Max	146,0–178,4

Studie D1346C00015		**N = 24**
Körpergewicht, kg	Mittelwert ± s	54,2 ± 13,6
	Median	50,2
	Min–Max	41,0–86,0
KOF, m^2	Mittelwert ± s	1,5 ± 0,2
	Median	1,5
	Min–Max	1,3–2,0
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [108]		

Tabelle 4-56: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **D1346C00015** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie D1346C00015		**N = 24**
Zeit seit der Diagnose von NF1, Jahre	n	24[d]
	Mittelwert ± s	10,6 ± 4,3
	Median	11,7
	Min–Max	0–16
Zeit seit der Diagnose „inoperabel", Jahre	n	24[d]
	Mittelwert ± s	5,4 ± 4,0
	Median	5,4
	Min–Max	0–12
Diagnostische Kriterien für NF1[c], n (%)	Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken	20 (83,3)
	Freckling in der Achsel- oder Leistengegend	18 (75,0)
	Optikusgliom	6 (25,0)
	Zwei oder mehr Lisch-Knötchen	18 (75,0)
	Ausgeprägte Knochenläsion	4 (16,7)
	Verwandte ersten Grades mit NF1	10 (41,7)
Lansky Performance Status[a], n (%)	n	22
	Mittelwert ± s	91,4 ± 7,1
	Median	90,0
	Min–Max	80–100
Karnofsky Performance Status[a], n (%)	n	2
	Mittelwert ± s	90,0 ± 14,1
	Median	90,0
	Min–Max	80–100

Studie D1346C00015		**N = 24**
Grund für Inoperabilität des PN[b], n (%)	Umhüllung lebenswichtiger Strukturen durch PN	10 (41,7)
	PN in unmittelbarer Nähe zu lebenswichtigen Strukturen	16 (66,7)
	Invasivität des PN	14 (58,3)
	Hohe Vaskularität des PN	3 (12,5)
Vorbehandlung der NF1/PN, n (%)	n	14 (58,3)
	Medikamentöse Therapie	7 (29,2)
	Operation	9 (37,5)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Die Lansky-Skala wurde für Patienten verwendet, die bei Studienbeginn ≤ 16 Jahre alt waren. Die Karnofsky-Skala wurde für Patienten verwendet, die bei Studienbeginn ≥ 16 Jahre alt waren. Beide Skalen haben einen Wertebereich von 10 bis 100, wobei höhere Werte eine bessere Funktionsfähigkeit widerspiegeln. Nur Patienten mit einem Lansky bzw. Karnofsky Performance Status ≥ 70 wurden in die Studie aufgenommen.

b: Patienten können mehr als einen Grund für eine inoperable PN haben.

c: Patienten können mehr als ein NF1-Diagnosekriterium erfüllen.

d: Der Beginn der Selumetinib-Behandlung bezieht sich auf Patienten, die im Rahmen der Studie eine Selumetinib-Behandlung erhielten, nicht auf Patienten, die Selumetinib bereits zuvor als Therapie erhalten haben.

Quelle: [37, 108]

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SPRINKLE		**N = 36**
Alter, Jahre	Mittelwert ± s	3,8 ± 1,7
	Median	3,9
	Min–Max	1,1–7,0
Geschlecht, n (%)	Männlich	22 (61,1)
	Weiblich	14 (38,9)
Abstammung, n (%)	Kaukasisch	22 (61,1)
	Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (2,8)
	Asiatisch	5 (13,9)
	Andere	4 (11,1)
	Nicht berichtet	4 (11,1)
Ethnie, n (%)	Hispanisch oder lateinamerikanisch	4 (11,1)
	Nicht Hispanisch oder lateinamerikanisch	32 (88,9)

Studie SPRINKLE		**N = 36**
Land, n (%)	Deutschland	9 (25,0)
	Italien	9 (25,0)
	Japan	4 (11,1)
	Russische Föderation	2 (5,6)
	Spanien	8 (22,2)
	USA	4 (11,1)
KOF, m^2	Mittelwert ± s	0,65 ± 0,13
	Median	0,64
	Min–Max	0,42–0,97
KOF, n (%)	≥ 0,40 m^2 bis < 0,50 m^2	2 (5,6)
	≥ 0,50 m^2 bis < 0,60 m^2	11 (30,6)
	≥ 0,60 m^2 bis < 0,70 m^2	11 (30,6)
	≥ 0,70 m^2 bis < 0,90 m^2	10 (27,8)
	≥ 0,90 m^2 bis < 1,10 m^2	2 (5,6)
	≥ 1,10 m^2 bis ≤ 1,29 m^2	0
Quelle: [35]		

Tabelle 4-58: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SPRINKLE		**N = 36**
Zeit seit der Diagnose von NF1, Monate	Mittelwert ± s	28,5 ± 20,1
	Median	25,8
	Min–Max	1,6–74,6
Zeit seit der Diagnose „inoperabel", Monate	Mittelwert ± s	16,3 ± 17,9
	Median	7,3
	Min–Max	0,4–62,4
Diagnostische Kriterien für NF1[a], n (%)	Jegliche Café-au-lait-Flecken	36 (100)
	Freckling in der Achsel- oder Leistengegend	20 (55,6)
	Optikusgliom	10 (27,8)
	Zwei oder mehr Lisch-Knötchen, oder zwei oder mehr choroidale Anomalien	3 (8,3)
	Ausgeprägte Knochenläsion	3 (8,3)
	Heterozygote pathogene NF1-Variante	22 (61,1)
	Ein Elternteil mit NF1	11 (30,6)

Studie SPRINKLE		**N = 36**
Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik[a], n (%)	Jegliche Symptome	36 (100)
	PN-bezogene Entstellungen	25 (69,4)
	Schmerz	16 (44,4)
	Motorische Schwäche	3 (8,3)
	Atemwegsobstruktion	8 (22,2)
	Beeinträchtigung der Blasenfunktion	1 (2,8)
	Verlust der Sehkraft	4 (11,1)
	Hörverlust	2 (5,6)
	Schluckbeschwerden	2 (5,6)
	Sprachstörungen	1 (2,8)
	Beeinträchtigung der Atmung	2 (5,6)
	Beeinträchtigung der Bewegung	5 (13,9)
	Andere Symptome	3 (8,3)
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Hals/Rumpf	3 (8,3)
	Kopf	7 (19,4)
	Kopf und Hals	10 (27,8)
	Rumpf/Extremitäten	6 (16,7)
	Rumpf	6 (16,7)
	Extremitäten	3 (8,3)
	Andere	1 (2,8)
Lansky Performance Status, n (%)	(100) Voll aktiv, normal	25 (69,4)
	(90) Geringfügige Einschränkungen bei körperlich anstrengender Aktivität	3 (8,3)
	(80) Aktiv, wird aber schneller müde	8 (22,2)
Anzahl der Zielläsion Morbiditäten	Mittelwert ± s	3 ± 4
	Median	2
	Min–Max	1–27
Typ der Morbidität der Zielläsion[a], n (%)	Atemweg	9 (25,0)
	Darm/Blase	1 (2,8)
	Entstellung	26 (72,2)
	Motorisch	8 (22,2)
	Schmerzen	16 (44,4)
	Visuell	4 (11,1)
	Andere	3 (8,3)
Messbarkeit der Zielläsion, n (%)	Ja	36 (100)

Studie SPRINKLE		**N = 36**
Grund für Inoperabilität des PN[a], n (%)	Umhüllung lebenswichtiger Strukturen durch PN	28 (77,8)
	PN in unmittelbarer Nähe zu lebenswichtigen Strukturen	28 (77,8)
	Invasivität des PN	27 (75,0)
	Hohe Vaskularität des PN	12 (33,3)
	Unzumutbares Risiko durch die Vollnarkose	2 (5,6)
	Andere	2 (5,6)
a: Patienten können mehrere Antworten geben. Quelle: [35]		

Tabelle 4-59: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **ESR-17-12847** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ESR-17-12847, Gruppe 2 (25 mg/m²)		**N = 30**
Alter, Jahre	Median	8,5
	Min - Max	3,0-18,0
Geschlecht, n (%)	Männlich	20
	Weiblich	10
Ethnische Population, n (%)	Koreanisch	30 (100,0)
Quelle: [36]		

Tabelle 4-60: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **ESR-17-12847** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie ESR-17-12847, Gruppe 2 (25 mg/m²)		**N = 30**
Volumen der Zielläsion, ml	Median	70,6
	Min–Max	2,5–1137,5
Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomika[a], n (%)	Café-au-Lait-Flecken	30 (100)
	Diffuses kutanes Neurofibrom	13 (43,3)
	Mentale Entwicklungsverzögerung	7 (23,3)
	ADHS	12 (40,0)
	Autismus	0
	Krampfanfall	0
	Hypertonie	2 (6,7)
	Herzanomalie	0
	Gehörstörung	1 (3,3)
	Anomalie des Sehnervenwegs	3 (10,0)
	Knochendysplasie	10 (33,3)
Lokalisation der Zielläsion, n	Abdomen	1
	Arm	3
	Arm, Becken	1
	Brust	1
	Gesicht, Paraspinal	1
	Gesicht, Becken	1
	Fuß	1
	Bein	3
	Hals	9
	Hals, Becken	1
	Paraspinal	2
	Paraspinal, Brust	1
	Becken	3
	Thorax Paraspinal	1
	Thorax Paraspinal, Bein	1
Medianer Performance Status	Median	100
	Min–Max	70–100

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
a: Es können mehrere Symptome von der Zielläsion hervorgerufen werden.
Quelle: [36]

Charakteristika der Studienpopulation und Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus den Studien zu BSC: Fisher et al. (2008), Kotch et al. (2023), Nguyen et al. (2012), Nguyen et al. (2013), Well et al. (2021)

Fisher et at. (2008) untersuchte zwölf Patienten im Alter von ≤ 17 Jahren. Es waren sowohl männliche als auch weibliche Patienten eingeschlossen. Untersucht wurden bis zu drei Zielläsionen pro Patient.

Kotch et al. (2023) analysiert das Wachstumsverhalten von plexiformen Neurofibromen in NF1 Patienten vor und nach der Pubertät in Alterskohorten von unter neun Jährigen, neun bis elf Jährigen und über elf Jährigen. Es waren sowohl männliche als auch weibliche Patienten eingeschlossen.

Nguyen et al. (2012) untersucht das Wachstum von PN bei NF1 Patienten, hierbei waren auch postoperierte Patienten eingeschlossen. Es wurden 115 Patienten im Alter von ≤ 17 Jahren die untersucht.

Nguyen et al. (2013) veröffentlicht die patientenindividuellen Wachstumsraten pro Jahr für 21 männliche und weibliche Patienten im Alter von ≤ 17 Jahren.

Well et al. (2021) untersuchte den Genotyp – Phänotyp - Zusammenhang bei Patienten mit PN bei NF1. Als Subgruppe wurde die Tumorvolumenänderung als durchschnittliche jährliche Wachstumsrate von acht Patienten im Alter von ≤ 17 Jahren angegeben.

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

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

Studie SPRINT

Studiendesign

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Phase-I/II-Studie mit Selumetinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von zwei bis 18 Jahren, bei denen bei Studieneinschluss symptomatische, inoperable PN bei NF1 vorlagen. Inoperable PN waren definiert als PN, die aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN ein erhebliches Risiko einer Morbidität aufwiesen und daher chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten. Die Studie **SPRINT** wurde vom National Cancer Institute (NCI) Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) gesponsert und vom NCI-POB koordiniert. Die Studie wurde in vier Zentren in den Vereinigten Staaten von Amerika (engl. United States of America, USA) durchgeführt (siehe Tabelle 4-44).

Das Ziel der Phase I war die Bestimmung der maximalen tolerierbaren Dosis (engl. Maximum Tolerated Dose, MTD) von Selumetinib bei pädiatrischen Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN. Daran anschließend war das Ziel der Phase II die Untersuchung der partiellen oder vollständigen Ansprechrate der Zielläsion auf Selumetinib sowie die Charakterisierung der langfristigen Verträglichkeit, Sicherheit und der Ansprechdauer. Die Phase II war unterteilt in zwei Strata. Stratum 1 umfasste Patienten mit PN assoziierter Morbidität bei Studieneinschluss, Stratum 2 umfasste Patienten mit PN, die potenziell Morbidität verursachen konnten. Für das vorliegende Dossier ist ausschließlich das Stratum 1 der Phase II der Studie **SPRINT** bewertungsrelevant, da dieses Stratum die Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Selumetinib untersucht.

Behandlung

In der Phase II erhielten die Patienten, die aus der Phase I ermittelte MTD von 25 mg/m^2 BID. Selumetinib wurde in einem kontinuierlichen Dosierungsschema in einem Abstand von etwa zwölf Stunden verabreicht. Eine Einzeldosis wurde auf maximal 50 mg begrenzt, wenn die KOF dem Patienten ≥ 1,9 m² betrug.

Die Behandlungsdauer war grundsätzlich nicht begrenzt. Dadurch wurde sichergestellt, dass die Patienten die Möglichkeit erhielten, einen klinischen Nutzen durch die Behandlung mit Selumetinib zu erreichen. Abhängig davon, ob die Patienten innerhalb der letzten eineinhalb Jahre vor Studieneinschluss eine Krankheitsprogression erlitten hatten, konnten jedoch Beschränkungen für die Behandlungsdauer vorgenommen werden:

- Für Patienten mit dokumentierter Krankheitsprogression (Volumenzunahme der PN ≥ 20 % bestimmt mittels volumetrischer MRT, alternativ ≥ 13 % Zunahme der längsten zwei senkrecht zueinanderstehenden Durchmesser, oder ≥ 6 % Zunahme des längsten Durchmessers) innerhalb der letzten eineinhalb Jahre vor Studieneinschluss wurde die Behandlungsdauer nicht begrenzt.

- Für Patienten ohne Krankheitsprogression innerhalb der letzten eineinhalb Jahre vor Studienbeginn sollte die Dauer der Studie auf zwei Jahre begrenzt werden, wenn kein Tumoransprechen (Volumenreduktion um ≥ 20 %) beobachtet wurde.

    - Patienten, die nach zwei Jahren aus anderen Gründen als einer Toxizität oder einer Progression mit einer stabilen Erkrankung (Volumenveränderung um < 20 %) die Studienmedikation abbrachen, wurden weiterhin mittels volumetrischen MRT alle vier bis sechs Monate nachbeobachtet. Wenn die PN innerhalb von zwei Jahren nach Absetzen von Selumetinib ein Wachstum mit einer Volumenzunahme von ≥ 15 % zeigte, wurde die Behandlung mit Selumetinib wieder aufgenommen mit dem Ziel, das weitere Wachstum der PN zu verhindern. Die Patienten sollten erneut in die Studie aufgenommen werden und mussten vor der Wiederaufnahme der Therapie alle Einschlusskriterien erfüllen (abgesehen von dem Ausschlusskriterium einer vorherigen Behandlung mit Selumetinib oder einem anderen spezifischen MEK1/2-Inhibitor). Bei diesen Patienten konnte die Behandlung bis zu einer möglichen Progression fortgesetzt werden.

    - Bei Patienten, die ein Tumoransprechen mit einer Volumenreduktion von ≥ 20 % zeigten, war die Behandlungsdauer nicht begrenzt, es sei denn, der Patient erlitt eine nachfolgende Progression oder erfüllte andere Kriterien (z. B. Toxizitäten) für einen Therapieabbruch.

Begleitende symptomatische medikamentöse Therapien, welche für die Patienten als nötig erachtet werden, waren erlaubt (z. B. Schmerzmittel, geeignete Antibiotika, Unterstützung durch Blutprodukte, Antiemetika und allgemeine unterstützende Maßnahmen, s. Tabelle 4-46). Chemotherapien, Bestrahlung, Immuntherapien, biologische Therapien, hämatopoetische Wachstumsfaktoren oder experimentelle PN-gerichtete Therapien durften den Patienten während der Behandlung mit Selumetinib nicht verabreicht werden.

Studiendauer

Ein Therapiezyklus mit Selumetinib dauerte 28 Tage ohne Unterbrechung zwischen den Zyklen. Die Studienuntersuchungen wurden jeweils vor dem Start eines neuen Zyklus durchgeführt. Die Behandlungsdauer betrug mindestens zwölf Monate und die Patienten wurden für fünf Jahre nach Beendigung der Einnahme des Studienmedikamentes oder insgesamt für eine Dauer von sieben Jahren nachbeobachtet. Zurzeit liegen drei Datenschnitte (DCO) vor. Bis zum ersten Datenschnitt (DCO1) vom 29. Juni 2018 betrug die maximale Nachbeobachtungszeit 2,8 Jahre, bis zum DCO2 vom 29. März 2019 betrug diese ca. 3,6 Jahre. Die Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt (am 31. März 2021) des DCO3, der in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt wird, betrug 4,6 Jahre.

Datenschnitte

Für die Studie **SPRINT** (Phase-II, Stratum 1) wurden drei Datenschnitte durchgeführt. Der erste Datenschnitt erfolgte am 29. Juni 2018, der zweite Datenschnitt am 29. März 2019 und der dritte Datenschnitt am 31. März 2021.

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Baseline

In **SPRINT** Phase II, Stratum 1 waren 50 Patienten im Alter von zwei bis 18 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN eingeschlossen. Von diesen 50 Patienten erhielten alle mindestens eine Dosis Selumetinib.

Bis zum vorliegenden Datenschnitt vom 31 März 2021 (DCO3) verblieben 38 (76,0 %) Patienten in der Studie; 24 (48,0 %) Patienten erhielten weiterhin Selumetinib. Insgesamt brachen 26 (52,0 %) Patienten bis zum DCO3 die Therapie mit Selumetinib ab.

Insgesamt waren 30 Jungen (60,0 %) und 20 Mädchen (40,0 %) eingeschlossen worden. Bei Studienbeginn betrug das durchschnittliche Alter 10,3 Jahre (3,5 bis 17,4 Jahre). Im Mittel lag die Diagnose der NF1 9,0 Jahre (2,0 bis 16,5 Jahre) und die Diagnose des PN 7,6 Jahre (0,7 bis 16,5) zurück. Das Volumen der PN variierte zwischen 5,6 ml und 3.820 ml (durchschnittlich 837,1 ml). 21 Patienten (42,0 %) hatten progressive PN, 15 (30,0 %) nicht-progressive PN und bei 14 Patienten (28,0 %) war der PN-Status zu Baseline unbekannt. Die PN waren im Bereich Hals/Rumpf (12/50, 24,0 %), Kopf (9/50, 18,0 %), Kopf/Hals (8/50, 16,0 %), Rumpf/Extremitäten (12/50, 24,0 %), Rumpf (5/50, 10,0 %) und Extremitäten (4/50, 8,0 %) lokalisiert.

39 (78,0 %) der Patienten hatten vor Baseline eine oder mehrere NF1- oder PN-spezifische Behandlungen erhalten, wovon 31 (62,0 %) eine medikamentöse Therapie (überwiegend Interferone oder Imatinib) erhielten, 28 (56,0 %) operativ behandelt wurden und ein (2,0 %) Patient eine Strahlentherapie erhielt.

Bei der Untersuchung zu Baseline wurden alle Patienten einer oder mehrerer Morbiditätskategorien zugeordnet. Diese Zuordnung erfolgte durch den Prüfarzt auf Basis der Lokalisation der PN und der vorhandenen Morbidität. Es fielen 26 Patienten (52,0 %) in die Morbiditätskategorie „PN assoziierte Schmerzen“, 33 (66,0 %) in die Kategorie „PN assoziierte Morbidität der Motorfunktion“, 16 (32,0 %) in die Kategorie „PN assoziierte Morbidität der Atemfunktion“, zehn (20,0 %) in die Kategorie „PN assoziierte Morbidität der Darm- und Blasenfunktion“, zehn (20,0 %) in die Kategorie „PN assoziierte Morbidität der Sehfähigkeit“, und 44 (88,0 %) in die Kategorie „PN assoziierte Entstellung“. Patienten konnten zudem in mehrere Kategorien gleichzeitig eingeteilt werden, dabei lagen bei Baseline im Median drei Morbiditäten pro Patient vor (1 bis 4 Morbiditäten; vgl. Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50.

Endpunkte

Bei allen Patienten wurde die Verringerung des Tumorvolumens bei Baseline und vor den jeweiligen Behandlungszyklen drei, fünf, neun, 13, 25 und im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus und bei Behandlungsende mittels volumetrischer MRT-Analyse bestimmt. Im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung erfolgte die volumetrische MRT-

Bestimmung im ersten Jahr halbjährlich, die nachfolgenden zwei Jahre jährlich sowie nachfolgend alle zwei Jahre oder sofern klinisch indiziert. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden ORR, TTR, BOR, DOR, PFS und TTP bestimmt. Ebenso wurde bei allen Patienten eine Symptomcheckliste geführt und UE dokumentiert. UE wurden nach der CTCAE Version 4.0 klassifiziert.

Endpunkte, die Verbesserungen bestimmter PN assoziierter Morbidität maßen, wurden bei den Patienten, die zu Baseline zu der entsprechenden Morbiditätskategorie zugeteilt wurden, erhoben (siehe Abbildung 4-6).

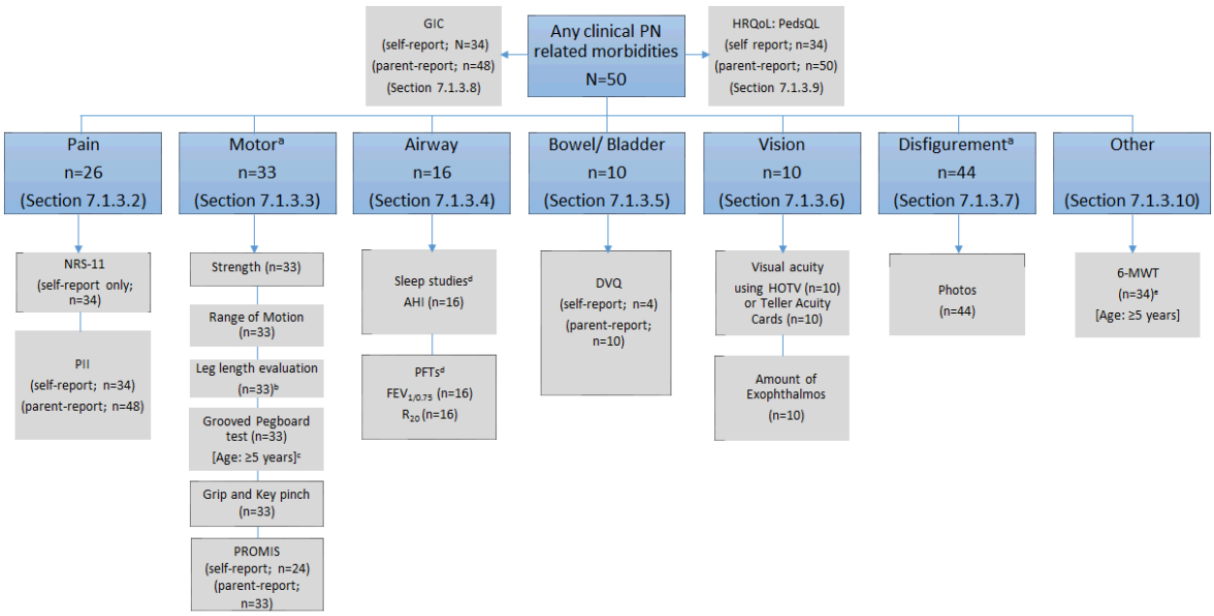


Abbildung 4-6: **SPRINT** Phase II, Stratum 1: Einteilung in Morbiditätskategorien und Endpunkte, die zur Untersuchung der jeweiligen Morbidität erhoben wurden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **SPRINT** wurde in vier Studienzentren in den USA durchgeführt. Alle Studienzentren zeichneten sich durch große Expertise in der Behandlung von Patienten mit NF1 aus. Die beteiligten Prüfärzte sind führende Experten in dem Gebiet, die in engem wissenschaftlichem Austausch mit den NF1-Experten in Deutschland stehen. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Auch die Studienpopulation ist uneingeschränkt übertragbar: Alle eingeschlossenen Patienten fallen in das Anwendungsgebiet von Selumetinib und ihr Altersdurchschnitt (zehn Jahre) entspricht dem Altersdurchschnitt der deutschen Bevölkerung im Anwendungsgebiet von Selumetinib (drei bis 17 Jahre). Dementsprechend kann von einer vollständigen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Studie D1346C00013

Studiendesign

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine abgeschlossene, offene Phase-I-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Selumetinib bei japanischen pädiatrischen Patienten mit NF1 und inoperablen und symptomatischen PN. Inoperable PN waren definiert als PN, die aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN ein erhebliches Risiko einer Morbidität aufwiesen und daher chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten. Es wurden pädiatrische Patienten im Alter von drei bis 18 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Die Studie wurde zwischen August 2020 und Mai 2023 an vier Zentren in Japan durchgeführt.

Behandlung

Die Patienten erhielten Selumetinib zweimal täglich ab Zyklus 1 Tag 1 in einer Dosis von 25 mg/m^2. Selumetinib wurde in einem kontinuierlichen Dosierungsschema in 28-tägigen Zyklen verabreicht. Eine Einzeldosis wurde auf maximal 50 mg begrenzt, wenn die KOF des Patienten ≥ 1,9 m² betrug.

Die Dauer der Behandlung mit Selumetinib erfolgte bis zum Fortschreiten der Erkrankung nach Entscheidung des Prüfarztes oder bis zu inakzeptablen arzneimittelbezogenen Toxizitäten, je nachdem, was zuerst eintrat.

Die Behandlung mit Selumetinib sollte vorübergehend unterbrochen werden, wenn entweder nicht tolerierbare UE (unabhängig vom Grad) oder UE CTCAE Grad 3 auftraten, die als mit der Behandlung mit Selumetinib zusammenhängend angesehen wurden. Bei einer Verbesserung der UE auf CTCAE Grad 1 oder weniger innerhalb von vier Wochen nach ihrem Auftreten konnte die Studienbehandlung nach dem Ermessen des Prüfarztes mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Die Patienten sollten während der Studie keine Begleitmedikation erhalten, die mit der Studienmedikation interferieren konnte (z. B. die Einnahme starker oder mäßiger CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren, Vitamin E oder Cumarin-Antikoagulanzien, siehe Tabelle 4-46). Therapien, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten als notwendig erachtet wurden, konnten nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden.

Studiendauer

Ein Therapiezyklus mit Selumetinib dauerte 28 Tage ohne Unterbrechung zwischen den Zyklen. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung nach Entscheidung des Prüfarztes oder bis zum Auftreten inakzeptabler arzneimittelbezogener Toxizitäten fortgesetzt. Das Studienende war definiert als der letzte erwartete Besuch des letzten Patienten in der Studie oder 24 Monate nach Beginn der Dosierung des letzten Patienten.

Gemäß dem Studienprotokoll waren zwei Zwischenanalysen und eine finale Analyse geplant. Der erste Datenschnitt erfolgte am 16. Juni 2021, der zweite Datenschnitt am

08. Dezember 2021, etwa zwölf Monate nachdem der letzte Patient seine erste Dosis von Selumetinib erhalten hatte. Die finale Analyse erfolgte am 23. Dezember 2022. Die Studie **D1346C00013** ist abgeschlossen.

Datenschnitte

Für die Studie **D1346C00013** liegen mehrere Datenschnitte vor. Der erste Datenschnitt wurde an Tag 1 des siebten Zyklus durchgeführt, etwa sechs Monate nachdem der letzte Studienteilnehmer mit Selumetinib behandelt worden war. Die Nachbeobachtungszeit zum 2. Datenschnitt vom 08. Dezember 2021 betrug etwa zwölf Monate. Der finale Datenschnitt zur Studie erfolgte am 23. Dezember 2022.

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Baseline

In die Studie **D1346C00013** wurden zwölf Patienten im Alter von drei bis 18 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN eingeschlossen. Alle zwölf Patienten erhielten mindestens eine Dosis Selumetinib.

Bis zum zweiten Datenschnitt vom 08. Dezember 2021 (DCO2) verblieben alle zwölf (100 %) Patienten in der Studie und alle Patienten erhielten weiterhin Selumetinib.

Bei Baseline betrug das durchschnittliche Alter 12,6 Jahre (7,5 bis 18,2 Jahre). Alle Patienten waren asiatischer Abstammung, insgesamt wurden drei Jungen (25,0 %) und sechs Mädchen (75,0 %) eingeschlossen. Im Mittel lag die Diagnose der NF1 10,4 Jahre (4,2 bis 17,9 Jahre) zurück. Die Klassifikation der Zielläsion war bei elf Patienten typisch (91,7 %), ein Patient wies eine noduläre Zielläsion auf (8,3 %). Die PN waren im Bereich Hals/Rumpf (4/12, 33,3 %), Kopf (2/12, 16,7 %), Kopf/Hals (1/12, 8,3 %), Rumpf (3/12, 25,5 %) und Extremitäten (2/12, 16,7 %) lokalisiert.

Bei der Untersuchung zu Baseline wurden alle Patienten bezüglich der durch die Zielläsion hervorgerufenen Symptomatik einer oder mehreren Morbiditätskategorien zugeordnet. Diese Zuordnung erfolgte durch den Prüfarzt auf Basis der Lokalisation der PN und der vorhandenen Morbidität. Es fielen sieben Patienten (58,3 %) in die Morbiditätskategorie „Schmerzen“, fünf (41,7 %) in die Kategorie „Motorfunktion“, zwei (16,7 %) in die Kategorie „Atemfunktion“ und elf (91,7 %) in die Kategorie „Entstellung“. Patienten konnten in mehrere Kategorien gleichzeitig eingeteilt werden (vgl. Tabelle 4-51 und Tabelle 4-52).

Endpunkte

Das primäre Studienziel der Studie **D1346C00013** war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib, die zugehörigen Endpunkte umfassten UE, klinische Sicherheitslaboruntersuchungen, ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter, Gewicht und Größe, Echokardiographie, augenärztliche Untersuchung, Knochenwachstum und Tanner-Stadium.

Sekundäre Endpunkte der Studie waren u. a. das Tumoransprechen (ORR, BOR, DOR sowie die Verringerung des Tumorvolumens nach den REiNS Kriterien), der klinische

Gesamteindruck anhand des CGIC sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Fragebogens PedsQL.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **D1346C00013** wurde in vier Zentren in Japan durchgeführt. Alle Studienzentren zeichneten sich durch große Expertise in der Behandlung von Patienten mit NF1 aus. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Auch die Studienpopulation ist uneingeschränkt übertragbar: Alle eingeschlossenen Patienten fallen in das Anwendungsgebiet von Selumetinib und ihr Altersdurchschnitt (zwölf Jahre) entspricht dem Altersdurchschnitt der deutschen Bevölkerung im Anwendungsgebiet von Selumetinib (drei bis 17 Jahre). Dementsprechend kann von einer vollständigen Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

Studie D1346C00011

Studiendesign

Die Studie **D1346C00011** ist eine offene Phase-I-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und klinischen Wirksamkeit von Selumetinib bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit NF1 und inoperablen PN. Inoperable PN waren definiert als PN, die aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN ein erhebliches Risiko einer Morbidität aufwiesen und daher chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten. Die Studie umfasste zwei Kohorten: eine pädiatrische Kohorte mit Patienten im Alter von mindestens drei Jahren bis unter 18 Jahre und eine Erwachsenenkohorte mit Patienten ab 18 Jahren.

Die Studie wurde zwischen Dezember 2020 und August 2023 an zwei Zentren in China durchgeführt

Behandlung

Die Patienten beider Kohorten erhielten Selumetinib initial BID an Zyklus 1 Tag 1 in einer Dosis von 25 mg/m^2. Nach einer Auswaschphase von zwei Tagen wurde Selumetinib in einer kontinuierlichen Dosis von 25 mg/m^2 BID in 28-tägigen Zyklen verabreicht. Zwischen den Zyklen gab es keine Unterbrechung. Die KOF wurde anhand des Körpergewichts gemäß der im Studienprotokoll vorgegebenen Formeln berechnet. Für die pädiatrische Kohorte wurden zwei unterschiedliche Formeln für Patienten mit einem Körpergewicht von entweder ≤ 30 kg oder ≥ 30 kg herangezogen. Die KOF wurde beim Screening und bei jeder Visite zur Tumorbeurteilung berechnet und die Dosis entsprechend angepasst. Die Dosis von Selumetinib wurde auf 50 mg begrenzt, wenn die KOF ≥ 1,9 m^2 betrug.

Die Dauer der Behandlung mit Selumetinib erfolgte bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu inakzeptablen arzneimittelbezogenen Toxizitäten, je nachdem, was zuerst eintrat.

Dosisreduktionen oder eine Unterbrechung der Einnahme von Selumetinib zur Reduktion von UE waren im Falle des Auftretens spezieller Ereignisse von besonderem Interesse erlaubt (z. B. Auftreten von Diarrhö, Dyspnoe, Ausschlag, einer asymptomatischen Reduktion des

linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) und Sehstörungen). Traten nicht tolerierbare UE (unabhängig vom Grad) oder UE CTCAE Grad 3 auf, die als mit der Behandlung mit Selumetinib zusammenhängend angesehen wurden, sollte die Behandlung mit Selumetinib vorübergehend unterbrochen werden. Bei einer Verbesserung der UE auf CTCAE Grad 1 oder weniger innerhalb von vier Wochen nach ihrem Auftreten konnte die Studienbehandlung nach dem Ermessen des Prüfarztes mit einer reduzierten Dosis wieder aufgenommen werden. Die Patienten sollten während der Studie keine Begleitmedikation erhalten, die mit der Studienmedikation interferieren konnte (z. B. die Einnahme starker oder mäßiger CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren, Vitamin E oder Cumarin-Antikoagulanzien, siehe Tabelle 4-46). Therapien, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten als notwendig erachtet wurden, konnten nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden.

Studiendauer

Ein Therapiezyklus mit Selumetinib dauerte 28 Tage ohne Unterbrechung zwischen den Zyklen. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler arzneimittelbezogener Toxizitäten fortgesetzt. Das Studienende war definiert als die letzte Visite des letzten in der Studie verbleibenden Patienten oder 24 Monate nachdem der letzte Patient seine erste Dosis Selumetinib erhalten hatte, je nachdem, was zuerst eintrat.

Gemäß Studienprotokoll waren eine Interimsanalyse, eine primäre und eine finale Analyse geplant. Der primäre Datenschnitt war geplant, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten, der Selumetinib erhalten hatte, nach Zyklus zehn abgeschlossen war und erfolgte am 16. August 2022. Der finale Datenschnitt wurde für den Zeitpunkt geplant, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten nach Zyklus 24 erfolgte. Der finale Datenschnitt wurde am 15. August 2023 durchgeführt.

Datenschnitte

Für die Studie **D1346C00011** liegen mehrere Datenschnitte vor**.** Der Interims-Datenschnitt erfolgte, nachdem der letzte Patient die letzte Visite nach Ende von Zyklus vier abgeschlossen hatte (30. Januar 2022). Der primäre Datenschnitt war geplant, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten, der Selumetinib erhalten hatte, nach Zyklus zehn abgeschlossen war und erfolgte am 16. August 2022. Der finale Datenschnitt war geplant, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten nach Zyklus 24 stattfand und erfolgte am 15. August 2023.

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Studienbeginn

In die pädiatrische Kohorte der Studie **D1346C00011** wurden 20 Patienten im Alter von drei bis < 18 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN eingeschlossen. Davon erhielten 16 Patienten mindestens eine Dosis Selumetinib. Bis zum primären Datenschnitt vom 16. August 2022 erhielten alle 16 Patienten weiterhin Selumetinib.

Bei Studienbeginn betrug das durchschnittliche Alter der pädiatrischen Kohorte 10,6 Jahre (4-16 Jahre). Alle Patienten waren asiatischer Abstammung. Insgesamt wurden neun Jungen (56,3 %) und sieben Mädchen (43,8 %) in die Studie eingeschlossen. Die Mehrheit der Patienten (56,3 %) wies einen Lansky Performance Status von 90 auf. Das Volumen der PN

variierte zwischen 48 ml und 2.664 ml (durchschnittlich 766,7 ml). Im Mittel lag die Diagnose der NF1 3,9 Jahre (0,4-14,3 Jahre) und die Diagnose des PN 3,1 Jahre (0,0 bis 14,0) zurück. Die Klassifikation der Zielläsion war bei allen 16 Patienten typisch (100,0 %). Die PN waren im Bereich Hals/Rumpf (1/16, 6,3 %), Kopf (1/16, 6,3 %), Kopf/Hals (2/16, 12,5 %), Rumpf (3/16, 18,8 %), Extremitäten (5/16, 31,3 %) sowie Rumpf/Extremitäten (1/16, 6,3 %) lokalisiert.

Zwölf Patienten (75,0 %) hatten vor Studienbeginn eine oder mehrere NF1- oder PN-spezifische Behandlungen erhalten, wovon drei (18,8 %) eine medikamentöse Therapie erhielten und zehn (62,5 %) operativ behandelt wurden. Eine Strahlentherapie wurde vor Studienbeginn bei keinem der eingeschlossenen Patienten durchgeführt.

Bei der Untersuchung zu Studienbeginn wurden alle Patienten bezüglich der durch die Zielläsion hervorgerufenen Symptomatik einer oder mehreren Morbiditätskategorien zugeordnet. Diese Zuordnung erfolgte durch den Prüfarzt auf Basis der Lokalisation der PN und der vorhandenen Morbidität. Es fielen 14 Patienten (87,5 %) in die Morbiditätskategorie „Schmerzen“, fünf (31,3 %) in die Kategorie „Entstellung“, vier (25,0 %) in die Kategorie „Motorfunktion“ und jeweils ein Patient (6,3 %) in die Kategorien „Atemfunktion“ und „Darm/Blase“. Die Patienten konnten in mehrere Kategorien gleichzeitig eingeteilt werden (vgl. Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54).

Endpunkte

Das primäre Studienziel der Studie **D1346C00011** war die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie der Pharmakokinetik von Selumetinib. Die zugehörigen Endpunkte umfassten in der pädiatrischen Kohorte u. a. UE, klinische Sicherheitslaboruntersuchungen, ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter, Knochenwachstum und Tanner-Stadium. Pharmakokinetische Parameter umfassten u. a. die Bestimmung der AUC sowie C_{max} und t_{max}.

Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte der Studie waren u. a. ORR, DOR, eine Volumenänderung der Zielläsion, PFS, sowie Zeit bis zur Progression (engl. Time to Progression, TTP) und Zeit bis zum Ansprechen (engl. Time to Response, TTR). Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der ReiNS-Kriterien ausgewertet. Weitere sekundäre Endpunkte zur Bewertung der klinischen Ergebnisse waren die Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf Schmerzen, z. B. nach Alter des Patienten anhand der Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC)-Skala (im Alter von drei Jahren), der Face Pain Scale (im Alter von vier bis sieben Jahren), des NRS-11 (≥ 18 Jahre) oder des PII (Erwachsenenkohorte; Selbstangaben und Angaben durch die Eltern in der pädiatrischen Kohorte).

Ein weiterer sekundärer Endpunkt war die Wirkung von Selumetinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, in der pädiatrischen Kohorte gemessen anhand des PedsQL. Die Auswirkungen von Selumetinib auf die körperliche Leistungsfähigkeit wurden in der Studie **D1346C00011** anhand des PROMIS-Fragebogens erhoben.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie D1346C00011 wurde an zwei Standorten in China durchgeführt. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Alle Studienzentren zeichneten sich durch große Expertise in der Behandlung von Patienten mit NF1 aus. Die Studienpopulation ist uneingeschränkt übertragbar: Alle eingeschlossenen Patienten fallen in das Anwendungsgebiet von Selumetinib und ihr Altersdurchschnitt (elf Jahre) entspricht dem Altersdurchschnitt der deutschen Bevölkerung im Anwendungsgebiet von Selumetinib (drei bis 17 Jahre). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Studie D1346C00015

Studiendesign

Bei der Studie **D1346C00015** handelt es sich um eine offene Phase-I-Studie zur Bewertung der Wirkung einer fettarmen Mahlzeit auf die pharmakokinetische Exposition von Selumetinib im Steady State, die gastrointestinale Verträglichkeit bei Verabreichung von Selumetinib unter Nahrungsaufnahme und Nüchternbedingungen und möglicherweise Bestätigung einer geeigneten Dosierungsempfehlung für Selumetinib mit einer fettarmen Mahlzeit, die die Wirksamkeit bei akzeptabler Sicherheit und Verträglichkeit aufrechterhält bei jugendlichen Patienten mit NF1 und inoperablen und symptomatischen PN. Inoperable PN waren definiert als PN, die aufgrund der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität der PN ein erhebliches Risiko einer Morbidität aufwiesen und daher chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnten. Es wurden jugendliche Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Die Patienten wurden an neun Standorten in vier Ländern (Polen, Russland, Spanien und Vereinigte Staaten von Amerika) ab Juli 2021 in die Studie aufgenommen. Ein Patient schied aufgrund des Verstoßes gegen das Einschlusskriterium sechs aus, da die Körperoberfläche 1,09 m² betrug. Insgesamt wurden deshalb 24 Patienten mit Selumetinib behandelt.

Behandlung und Studiendauer

Die Studie war sequenziell aufgebaut und bestand aus einer Screening-Phase von bis zu 28 Tagen, einer 28-tägigen (ein Zyklus) Behandlungsphase (Verabreichung von Selumetinib nach dem Essen, T1), einer 7-tägigen Washout-Phase (für Pharmakokinetik und Sicherheit), die nach Ermessen des Prüfarztes um bis zu 21 Tage verlängert werden konnte, sofern unerwünschte Ereignisse bezogen auf die gastrointestinale Verträglichkeit nicht abgeklungen oder zum Ausgangswert zurückgekehrt waren, einer weiteren 28-tägigen (ein Zyklus) Behandlungsphase (Verabreichung von Selumetinib im nüchternen Zustand, T2) und einer Verlängerung von T2, die bis die Ergebnisse der Primäranalyse verfügbar waren, fortgesetzt wurde. Vor Beginn der Dosierung in T2 überprüfte der Prüfarzt alle unerwünschten Ereignisse, Vitalzeichen, Laborauswertungen und Begleitmedikamente, um zu bestätigen, dass der Patient an der Studie weiterhin teilnehmen konnte. Eine dritte Behandlungsphase (T3) sollte

stattfinden, wenn zwischen T2 (Gabe von Selumetinib im nüchternen Zustand) und T1 (Gabe von Selumetinib im gesättigten Zustand) eine deutliche Verringerung der Exposition (AUC0-12,SS) auftrat. In T3 sollte die Pharmakokinetik und Sicherheit einer angepassten Dosis von Selumetinib mit einer fettarmen Mahlzeit bewertet werden. Auf der Grundlage der Daten aus T1 und T2 durch das Data Review Committee wurde T3 nicht initiiert. Die Patienten erhielten damit Selumetinib in den Behandlungsphasen jeweils BID in einer Dosis von 25 mg/m^2 KOF.

Datenschnitte

Der primäre Datenschnitt war am 6. April 2022 und der finale Datenschnitt am 24. April 2023.

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Baseline

In die Studie **D1346C00015** wurden 25 Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1 aufgenommen. Ein Patient erfüllte die Zulassungskriterien nicht und erhielt keine Behandlung. Die restlichen 24 Patienten wurden in das Pharmakokinetik-Analyse-Set aufgenommen und begannen die Behandlung mit Selumetinib.

Bis zum finalen Datenschnitt vom 24. April 2023 schlossen 23 Patienten die Studie ab.

In die Studie wurden 12 Jungen (50 %) und 12 Mädchen (50 %) eingeschlossen. Die Patienten kamen aus Polen (9/24, 37,5 %), der Russische Föderation (7/24, 29,2 %), Spanien (4/24, 16,7 %) und den USA (4/24, 16,7 %). Bei Baseline betrug das durchschnittliche Alter 15,0 Jahre (12 bis 17 Jahre). Im Mittel lag die Zeit ab der NF1 Diagnose bei 10,6 Jahren (0 bis 16 Jahre) und die Zeit ab der Diagnose „inoperabel“ bei 5,4 Jahren (0 bis 12 Jahre). Im Mittel lag der Karnofsky Performance Status bei 90,0 % (80 bis 100 %). Der Lansky Performance Status lag im Mittel bei 91,4 % (80 bis 100 %).

14 Patienten (58,3 %) hatten eine Vorbehandlung der NF1/PN, davon wurden 7 Patienten (29,2 %) medikamentös behandelt und 9 Patienten (37,5 %) operativ.

Endpunkte

Im Rahmen der Studie wurden als **primäre Endpunkte** das Verhältnis der geometrischen Mittelwerte sowie die 90 %-KI der Selumetinib-AUC$_{0–12}$ im Steady State (SS) unter verschiedenen Bedingungen untersucht: T1 (mit Mahlzeit) vs. T2 (nüchtern) sowie T3 (mit Mahlzeit) vs. T2 (nüchtern). Darüber hinaus wurden gastrointestinale UE gemäß CTCAE Version 5.0 erfasst. Ergänzend erfolgte eine Bewertung anhand eines gastrointestinalen Toxizitätstagebuchs inklusive Bristol-Stuhlformskala für Kinder (mBSFS-C) sowie der Nausea and Vomiting Symptom Rating Scale (adaptiert von der Children’s Cancer and Leukaemia Group). Auch die Verwendung begleitender gastrointestinaler Medikation wurde dokumentiert.

Sekundäre Endpunkte umfassten die Beurteilung von Sicherheit und Verträglichkeit, basierend auf dem Auftreten von UEs, klinischen Sicherheitslaboruntersuchungen (klinische Chemie, Hämatologie, Urinanalyse), körperlicher Untersuchung, Gewicht, Vitalzeichen, EKG, Echokardiogramm (ECHO) oder kardialer MRT, ophthalmologischer Untersuchung sowie dem Performance Status. Es wurden UE-bezogene Parameter wie Häufigkeit, Zusammenhang mit

der Studienintervention, CTCAE Grad, Schwere, Todesfälle, therapiebedingte Abbrüche und UEs von besonderem Interesse erfasst. Zusätzlich wurden Plasmakonzentrationen und pharmakokinetische Parameter von Selumetinib und seinem Metaboliten N-Desmethyl-Selumetinib nach wiederholter Gabe bestimmt, darunter insbesondere C_{max}, AUC_{last}, t_{max} und t_{last}.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **D1346C00015** wurde an neun Standorten in vier Ländern (Polen, der Russischen Föderation, Spanien und den USA) durchgeführt. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Der Großteil der Studienteilnehmer (95,8 %) waren bei Baseline kaukasischer Abstammung, was dem Großteil der deutschen Bevölkerung entspricht. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen auf die Studienergebnisse auswirken. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Studie SPRINKLE

Studiendesign

Die Studie **SPRINKLE** ist eine einarmige, offene Phase-I/II-Studie zur Festlegung des Dosierungsschemas und der Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und PK von Selumetinib als Granulat bei pädiatrischen Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1. Die Studie wird von AstraZeneca AB gesponsert. Die Patienten wurden an 16 Standorten in sieben Ländern (Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Russische Föderation, Spanien und USA) in die Studie aufgenommen. Ein Patient, der am Standort in den Niederlanden aufgenommen wurde, bestand das Screening nicht und erhielt keine Behandlung. Der Standort in den Niederlanden wurde später geschlossen und nahm keine weiteren Patienten auf.

Die Studie umfasst drei Kohorten: Globale Kohorte 1 mit Patienten im Alter von vier bis unter sieben Jahren; globale Kohorte 2 mit Patienten im Alter von einem bis unter vier Jahren und eine japanische Kohorte mit Patienten im Alter von einem bis unter sieben Jahren. Der Studienablauf unterteil sich in das Screening, die Behandlungsphase und die Langzeit-Sicherheitsüberwachung. Das Screening dauerte bis zu 28 Tage. In der Behandlungsphase erhalten die Patienten mindestens 25 Zyklen Selumetinib. Die Studie wird mit einer Langzeit-Sicherheitsüberwachung abgeschlossen.

Das primäre Ziel der Studie **SPRINKLE** ist die Bestimmung der PK von Selumetinib nach der Verabreichung des Granulats, sowie die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit. Zu den sekundären Zielen gehören die Beurteilung der Schmackhaftigkeit des Granulats, die weitere Bewertung der PK von Selumetinib und dem N-Desmethyl-Selumetinib-Metaboliten nach Verabreichung des Granulats und die Bewertung der Wirksamkeit von Selumetinib durch Beurteilung der ORR.

Behandlung

Die Patienten erhalten mindestens 25 Zyklen Selumetinib, wobei ein Zyklus jeweils 28 ± 3 Tage umfasst. Das Dosierungsschema wurde in der Dosisfindungsphase festgelegt. Das Granulat wird alle zwölf Stunden mit 25 mg/m² verabreicht. Patienten mit einer Körperoberfläche zwischen 1,10 m² und 1,29 m², die mindestens drei Zyklen mit dem Granulat abgeschlossen haben, werden zum Wechsel auf die Kapsel ermutigt. Anschließend erfolgt eine Langzeitüberwachung der Sicherheit.

Studiendauer

Nach Abschluss der Behandlungsphase erfolgt eine Langzeit-Sicherheitsüberwachung. Während des gesamten Zeitraums der Langzeit-Sicherheitsüberwachung können die Patienten eine Behandlung mit Selumetinib fortsetzen, sofern sie nach Ansicht des Prüfarztes einen klinischen Nutzen davon haben. Die Langzeit-Sicherheitsüberwachung der Patienten dauert bis zum Alter von fünf Jahren der Patienten an oder bis zum Beginn einer alternativen systemischen NF1-PN-Behandlung, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Eine Sicherheitsüberprüfung wird 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention für alle Patienten durchgeführt. Die folgenden Kriterien machen einen Abbruch der Behandlung erforderlich:

- Fortschreiten der Krankheit nach Entscheidung des Prüfarztes
- Feststellung des Prüfarztes, dass der Patient nicht mehr von der Studienintervention profitiert
- Ein UE, das nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors eine weitere Verabreichung kontraindiziert
- Jedes UE, das gemäß den Richtlinien zur Dosisanpassung die Kriterien für einen Abbruch der Studienteilnahme bei behandlungsbedingten Nebenwirkungen erfüllt
- Entscheidung des Patienten. Der Patient kann die Behandlung jederzeit ohne Beeinträchtigung weiterer Behandlungen abbrechen. Ein Abbruch der Behandlung bedeutet nicht automatisch den Austritt aus der Studie – die Teilnahme (z. B. zur Sicherheitsüberwachung) kann fortgesetzt werden, sofern nicht ausdrücklich die Einwilligung zur weiteren Teilnahme an sämtlichen Studienuntersuchungen und -bewertungen widerrufen wird.
- Schwere Verletzungen des klinischen Studienprotokolls nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors
- Schwangerschaft
- Beginn einer systemischen Therapie für NF1-PN, einschließlich eines anderen Prüfpräparats

- Andere Medikamente, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten als notwendig erachtet werden, können nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden (z. B. Anilide, Antibiotika, Penicilline etc., siehe Tabelle 4-46). Andere Prüfpräparate, andere MEK-Inhibitoren, andere systemische NF1-PN-Zielbehandlungen, Strahlentherapie, Wachstumsfaktoren, Bluttransfusionen, Multivitamine mit Vitamin E (nur bei Behandlung mit Granulat erlaubt) und pflanzliche Präparate oder Medikamente, die als starke oder mäßige Induktoren von CYP3A4 oder als starke oder mäßige Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2C19 bekannt sind, sind nicht erlaubt.

Zurzeit liegt ein Datenschnitt (DCO1) vor. Der DCO1 wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten die Möglichkeit hatten, drei Behandlungszyklen abzuschließen. Die Durchführung einer zweiten Analyse (DCO2) ist geplant, nachdem alle Patienten die Möglichkeit hatten, 25 Zyklen abzuschließen. Die Durchführung einer abschließenden Analyse (DCO3) ist geplant, wenn alle Patienten die Möglichkeit hatten, ihre letzte Untersuchung in der Studie abzuschließen, einschließlich der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung für Patienten im Alter von < 5 Jahren. Die Studie endet, sobald der letzte Patient die letzte Studienbehandlung abgeschlossen hat (25 Zyklen á 28 ± 3 Tage).

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Baseline

In der Studie **SPRINKLE** wurden 39 Patienten im Alter von einem bis unter sieben Jahren mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1 aufgenommen. Drei Patienten erfüllten die Zulassungskriterien nicht und erhielten keine Behandlung. Die restlichen 36 Patienten wurden in die *Safety*-Population aufgenommen und begannen die Behandlung mit Selumetinib.

Bis zum vorliegenden Datenschnitt vom 08. April 2024 (DCO1) verblieben 35 Patienten (97,2 %) in der Studie, es gab keine Abbrüche. Ein Patient (2,8 %) hat die Studie bereits abgeschlossen.

In die Studie wurden 22 Jungen (61,1 %) und 14 Mädchen (38,9 %) eingeschlossen. Die Patienten kamen aus Deutschland (9/36, 25 %), Italien (9/36, 25 %), Japan (4/36, 11,1 %), der Russischen Föderation (2/36, 5,6 %), Spanien (8/36, 22,2 %) und den USA (4/36, 11,1 %). Bei Baseline betrug das durchschnittliche Alter 3,8 Jahre (1,1 bis 7,0 Jahre). Im Mittel lag die Zeit ab der NF1 Diagnose bei 28,5 Monaten (1,6 bis 74,6 Monate) und die Zeit ab der Diagnose „inoperabel“ bei 16,3 Monaten (0,4-62,4 Monate). Die PN waren im Bereich Hals/Rumpf (3/36, 8,3 %), Kopf (7/36, 19,4 %), Kopf und Hals (10/36, 27,8 %), Rumpf/Extremitäten (6/36, 16,7 %), Rumpf (6/36, 16,7 %), Extremitäten (3/36, 8,3 %) und andere (1/36, 2,8 %) lokalisiert. Bei 25 Patienten (69,4 %) lag der Lansky Performance Status im Bereich „voll aktiv, normal“. Drei Patienten (8,3 %) berichteten über geringfügige Einschränkungen bei körperlich anstrengenden Aktivitäten, während acht Patienten (22,2 %) zwar aktiv waren, jedoch schneller ermüdeten.

Die Gründe für die Inoperabilität des PN waren die Umhüllung lebenswichtiger Strukturen durch PN (28/36, 77,8 %), unmittelbare Nähe des PN zu lebenswichtigen Strukturen (28/36, 77,8 %), Invasivität des PN (27/36, 75,0 %), hohe Vaskularität des PN (12/36, 33,3%), unzumutbares Risiko durch die Vollnarkose (2/36, 5,6 %) und andere (2/36, 5,6 %).

Bei allen Patienten (100 %) traten PN bedingte Symptome auf, insbesondere PN-bezogene Entstellung (25/36, 69,4 %), Schmerzen (16/36, 44,4 %), Motorische Schwäche (3/36, 8,3 %), Atemwegsobstruktion (8/36, 22,2 %), Beeinträchtigung der Blasenfunktion (1/36, 2,8 %), Verlust der Sehkraft (4/36, 11,1 %), Hörverlust (2/36, 5,6 %), Schluckbeschwerden (2/36, 5,6 %), Sprachstörungen (1/36, 2,8 %), Beeinträchtigung der Atmung (2/36, 5,6 %), Beeinträchtigung der Bewegung (5/36, 13,9 %) und andere (3/36, 8,3 %; vgl. Tabelle 4-57 und Tabelle 4-58).

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts betrug die mittlere Expositionsdauer unter Selumetinib 355 Tage.

Endpunkte

Als primäre Endpunkte werden die AUC_{0-12} von Selumetinib nach Verabreichung einer Einzeldosis und die Sicherheit und Verträglichkeit in Bezug auf UE erhoben. Zusätzlich werden als sekundäre Endpunkte Schmackhaftigkeit, weitere Bewertungen der PK von Selumetinib und dem N-Desmethyl-Selumetinib-Metaboliten nach Verabreichung des Granulats und die ORR erhoben.

Zum DCO1 erfolgten Analysen der PK, Schmackhaftigkeit und Sicherheit und Verträglichkeit. Zum DCO2 werden Wirksamkeitsdaten (einschließlich ORR und Lebensqualität) sowie zusätzliche Daten zu PK, Sicherheit/Verträglichkeit und Schmackhaftigkeit ausgewertet. Zum finalen Datenschnitt (DCO3) werden alle Sicherheits- und Verträglichkeitsanalysen mit den nach DCO2 erfassten Daten aktualisiert. Die Analysen basieren auf dem PK-Analyse-Set und der *Safety*-Population mit insgesamt 36 Patienten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **SPRINKLE** wird an 15 Standorten in Deutschland, Italien, Japan, in der Russischen Föderation, Spanien und den USA durchgeführt. Alle Studienzentren zeichnen sich durch große Expertise in der Behandlung von Patienten mit NF1 aus. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Der Großteil der Studienteilnehmer (61,1 %) waren bei Baseline kaukasischer Abstammung, was dem Großteil der deutschen Bevölkerung entspricht. 25 % der Patienten wurden in Deutschland behandelt. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen auf die Studienergebnisse auswirken. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Studie ESR-17-12847

Studiendesign

Die Studie **ESR-17-12847** ist eine einarmige, offene Phase-II-Studie zur Evaluierung der Sicherheit und PK von Selumetinib bei koreanischen Patienten mit NF1 und PN. Die Patienten wurden an einem Standort in Korea aufgenommen und behandelt.

Die Studie umfasste vier Kohorten: zwei pädiatrische Kohorten mit Patienten im Alter von drei bis unter 19 Jahren. Die pädiatrischen Patienten wurden entsprechend der Dosierung in zwei Kohorten aufgeteilt, eine Gruppe erhielt 20 mg/m^2 BID Selumetinib, die andere Gruppe erhielt 25 mg/m^2 BID. Die erwachsenen Patienten wurden ebenfalls in zwei Kohorten unterteilt: Eine Gruppe erhielt 25 mg/m^2 BID Selumetinib, die andere Gruppe erhielt 50 mg BID.

Der Studienablauf unterteilte sich in die Initialphase, in welcher die ersten beiden Gruppen behandelt wurden. In der nächsten Phase wurden Gruppe drei und vier behandelt. Traten in den Gruppen keine SUE in Verbindung mit Selumetinib auf, wurde die Behandlung für 26 Zyklen Selumetinib aufgenommen.

Das primäre Ziel der Studie **ESR-17-12847** war die Bestimmung der Sicherheit und PK von Selumetinib bei koreanischen Patienten mit NF1und PN.

Behandlung

Die Patienten erhielten 26 Zyklen Selumetinib, wobei ein Zyklus jeweils 28 Tage umfasste. Das Dosierungsschema wurde folgend festgelegt: Pädiatrischen Patienten wurde Selumetinib alle zwölf Stunden mit 25 mg/m² und 20 mg/m² verabreicht. Erwachsenen Patienten wurde Selumetinib alle zwölf Stunden mit 25 mg/m² und 50 mg verabreicht.

Studiendauer

Die Studie hatte eine Dauer von 2 Jahren.

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Baseline

In der Studie **ESR-17-12847** wurden 60 pädiatrische Patienten im Alter von drei bis unter 19 Jahren mit PN bei NF1 aufgenommen (20 mg/m^2 Selumetinib BID: n = 30; 25 mg/m^2 Selumetinib BID: n = 30). Alle Patienten verblieben in der Studie, es gab keine Abbrüche.

In die Studie wurden 20 Jungen und zehn Mädchen in Gruppe 2 eingeschlossen. Bei Baseline betrug das durchschnittliche Alter in Gruppe 2 8,5 Jahre (3,0-18,0 Jahre). 29 Patienten hatten NF1, drei Patienten in Gruppe 2 hatten eine Mosaik NF1. Die Zielläsionen waren am häufigsten im Bereich des Halses lokalisiert (neun Patienten), gefolgt von Lokalisationen an Arm, Bein und Becken (jeweils drei Patienten), sowie paraspinal (zwei Patienten). Bei mehr als der Hälfte der Patienten traten die PN sehr individuell in unterschiedlichen Körperregionen auf.

Endpunkte

Als primäre Endpunkte wurden die Sicherheit und die PK von Selumetinib erhoben. Als sekundäre Endpunkte wurden unter anderem Wirksamkeitsendpunkte erhoben, sowie Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **ESR-17-12847** wurde an einem Standort in Korea durchgeführt. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Alle Studienzentren zeichneten sich durch große Expertise in der Behandlung von Patienten mit NF1

aus. Die Studienpopulation ist uneingeschränkt übertragbar: Alle eingeschlossenen Patienten fallen in das Anwendungsgebiet von Selumetinib und ihr Altersdurchschnitt (8,5 Jahre) entspricht dem Altersdurchschnitt der deutschen Bevölkerung im Anwendungsgebiet von Selumetinib (drei bis 17 Jahre). Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf den Versorgungskontext assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Studie Fisher et al. (2008)

In der beobachtenden prospektiven Studie von Fisher et al. (2008) wurde die Rolle der [18F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie für die Vorhersage der Progression von PN untersucht. In diesem Rahmen wurden ebenfalls im Abstand von ca. einem Jahr volumetrische MRT-Untersuchungen durchgeführt und die jährlichen Wachstumsraten für die jeweiligen Patienten berichtet. PN-Wachstumsraten von 13 einzelnen Patienten sind angegeben, zwölf hiervon waren im Alter von drei bis 17 Jahren.

Studie Kotch et al. (2023)

Die Studie Kotch et al. (2023) wurde mit Patientendaten des Children´s Hospital of Philadelphia durchgeführt. Aufgenommen wurden Patienten, die an Langzeitprogrammen zur Versorgung von NF1 teilgenommen haben. Das Tumorvolumen wurde mittels NMR-Scans ermittelt. Die Patienten mussten im Zeitraum von zwei Jahren mindestens zwei MRT-Scans vor dem Altersdefinition der Kohorte und zwei MRT-Scans zwei Jahre nach der Altersdefinition der Kohorte aufweisen. Ausgewertet wurden drei Kohorten eingeteilt nach Alter der Patienten. Für die Kohorten wurden die Volumenänderung der Tumore pro Monat, prozentual zur Baseline ermittelt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien Fisher et al. (2008) und Kotch et al. (2023) wurden an der neuroonkologischen Klinik des Childrens´s Hospital of Philadelphia durchgeführt, einer auf die Versorgung von Kindern mit neurologischen Tumorerkrankungen spezialisierten Einrichtung in den USA. Das Childrens´s Hospital of Philadelphia verfügt über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit NF1 und PN. Da es sich um seltene, international einheitlich definierte Krankheitsbilder handelt und die angewandten diagnostischen und therapeutischen Verfahren weitgehend internationalen Standards entsprechen, ist von einer grundsätzlichen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen – insbesondere in spezialisierten pädiatrisch-onkologischen Zentren, wie sie auch in Deutschland existieren.

Studie von Nguyen et al. (2012)

In der Studie von Nguyen et al. (2012) wurden retrospektiv MRT-Scans von 201 Patienten mit NF1 ausgewertet und die Wachstumsrate bzw. ggf. das Auftreten von PN bestimmt. Nicht alle Patienten hatten zu Baseline PN und die Studie war nicht auf Kinder und Jugendliche beschränkt. Da jedoch patientenindividuelle Wachstumsraten bereitgestellt werden, kann eine Spanne für die Wachstumsraten von PN in pädiatrischen Patienten extrahiert werden.

Studie von Nguyen et al. (2013)

In der Studie von Nguyen et al. (2013) wurden retrospektiv MRT-Scans von Patienten mit NF1 und postoperativen PN ausgewertet. Ziel war die Analyse der Wachstumsrate und Identifikation prognostischer Faktoren für die Progression von postoperativen PN. Es wurden insgesamt 52 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Studie war nicht auf Kinder und Jugendliche beschränkt, da jedoch patientenindividuelle Wachstumsraten berichtet werden, kann eine Spanne für die Wachstumsraten der PN in pädiatrischen Patienten extrahiert werden.

Studie von Well et al. (2021)

In der Studie von Well et al. (2021) wurden retrospektiv MRT-Scans von Patienten mit großen Deletionen des *NF1*-Gens sowie von einer Kontrollgruppe mit NF1 aber ohne große Deletionen ausgewertet und die mittleren jährlichen Wachstumsraten von kutanen und subkutanen Neurofibromen sowie PN ermittelt. Die Studie war nicht auf Kinder und Jugendliche beschränkt, da jedoch Wachstumsraten für die Subgruppe der Kinder und Jugendliche berichtet wurden, können diese herangezogen werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien von Nguyen et al. (2012 und 2013) und Well et al. (2021) wurden am Neurofibromatose-Zentrum in Hamburg durchgeführt, einer auf die Versorgung von Patienten mit Neurofibromatose spezialisierten Einrichtung in Deutschland. Die in die Studien eingeschlossenen Patienten stammen aus dem gesamten Bundesgebiet, was die Repräsentativität der Stichprobe im Hinblick auf die nationale Versorgungssituation erhöht. Da die Studien somit im deutschen Versorgungskontext verankert sind und unter hiesigen Versorgungsbedingungen durchgeführt wurden, sind die Ergebnisse direkt auf die Versorgung von Patienten mit PN und NF1 in Deutschland übertragbar.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-61: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität				
	Gesamtmortalität	Volumenänderung	Ansprechen	PFS	Schmerz	Motorfunktion
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
SPRINT	ja	ja	ja	ja	ja	ja
D1346C00013	ja	ja	ja	nein	ja	nein
D1346C00011	ja	ja	ja	ja	ja	ja
D1346C00015	ja	nein	nein	nein	nein	nein
SPRINKLE	ja	(ja)[a]	(ja)[a]	(ja)[a]	(ja)[a]	(ja)[a]
ESR-17-12847	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Studien zur BSC						
Fisher et al. (2008)	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Kotch et al. (2023)	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Nguyen et al. (2012)	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Nguyen et al. (2013)	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Well (2021)	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Studie	Morbidität				QoL	Sicherheit
	Sehfähigkeit	Atemfunktion	Darm- und Blasenfunktion	Allg. Gesund-heitszustand	PedsQL	Unerwünschte Ereignisse
Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
SPRINT	ja	ja	ja	ja	ja	ja
D1346C00013	nein	nein	nein	ja	ja	ja
D1346C00011	nein	nein	nein	nein	ja	ja
D1346C00015	nein	nein	nein	nein	nein	ja
SPRINKLE	nein	nein	nein	nein	(ja)[a]	ja
ESR-17-12847	nein	nein	nein	nein	(ja)[b]	ja[b]

Studie	Morbidität				QoL	Sicherheit
	Sehfähigkeit	Atemfunktion	Darm- und Blasenfunktion	Allg. Gesundheitszustand	PedsQL	Unerwünschte Ereignisse
Studien zur BSC						
Fisher et al. (2008)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Kotch et al. (2023)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Nguyen et al. (2012)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Nguyen et al. (2013)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Well (2021)	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Der Endpunkt wurde zum vorliegenden Datenschnitt nicht erhoben.

b: Der Endpunkt wurde in der Gesamtkohorte der Kinder erhoben. Eine separate Darstellung der Ergebnisse für die Population, die Selumetinib zulassungskonform erhalten hatte, ist nicht verfügbar.

4.3.2.3.3.1 Endpunktkategorie: Mortalität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Endpunkt: Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt „Gesamtmortalität" wurde anhand der Gesamtzahl an aufgetretenen Todesfällen, welche unter der Behandlung einschließlich der Nachbeobachtungszeit (+ 30 Tage) oder der Visite bei Behandlungsende (je nachdem, was zuletzt eintrat) aufgetreten sind, operationalisiert. Die Erhebung fand mittels UE mit Todesursache statt. Erhebung UEs wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis von Selumetinib erhoben.
SPRINT (Phase II, Stratum 1)	Auswertung Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population, welche dem FAS entspricht, dargestellt.
D1346C00013	Auswertung Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population, welche dem FAS entspricht, dargestellt.
D1346C00011	Auswertung Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population, welche Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, dargestellt.
D1346C00015	Auswertung Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population, welche Patienten umfasst, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, dargestellt.
SPRINKLE	Auswertung Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population dargestellt.
ESR-17-12847	Auswertung Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv dargestellt.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11, 34, 36, 38-41]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Studien **SPRINT, D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847** handelt es sich um einarmige Studien. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtmortalität wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
Gesamtmortalität	
Ereignisse, n/N (%)	0/50 (0,0)
Quelle: [31]	

Studie D1346C00013

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**
Gesamtmortalität	
Ereignisse, n/N (%)	0/12 (0,0)
Quelle: [105]	

Studie D1346C00011

Tabelle 4-65: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
Gesamtmortalität	
Ereignisse, n/N (%)	0/16 (0,0)
Quelle: [109]	

Studie D1346C00015

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **D1346C00015** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00015 **Datenschnitt: 24. April 2023**	***Safety*-Population** **N = 24**
Gesamtmortalität	
Ereignisse, n/N (%)	0/24 (0,0)
Quelle: [37]	

Studie SPRINKLE

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINKLE **Datenschnitt: 8. April 2024**	***Safety*-Population** **N = 36**
Gesamtmortalität	
Ereignisse, n/N (%)	0/36 (0,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Das in dieser Tabelle verwendete Analyse-Set ist in Tabelle 4-48 beschrieben. Quelle: [35], Anhang 4-G	

Studie ESR-17-12847

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **ESR-17-12847** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
ESR-17-12847 **Datenschnitt: Januar 2023**	***Safety*-Population** **N = 30**
Gesamtmortalität	
Ereignisse, n/N (%)	0/30 (0,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [36]	

Weder in der Studie **SPRINT** noch in den Studien **D1346C00013**, **D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847** sind unter der Behandlung mit Selumetinib Todesfälle aufgetreten.

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

Auf eine Metaanalyse wurde verzichtet, da die einarmigen Studien jeweils eigenständige Erkenntnisse liefern, die im jeweiligen Kontext bewertet wurden. Zudem ist die Teilnehmerzahl in den einzelnen Studien gering, was die Aussagekraft einer aggregierten Analyse einschränken

würde. Stattdessen wurde eine qualitative Gegenüberstellung gewählt, um Wirksamkeit und Sicherheit differenziert und nachvollziehbar darzustellen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2 Endpunktkategorie: Morbidität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.2.1 Endpunkt: Volumenänderung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts „Volumenänderung“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase II, Stratum 1)	Um die Wirksamkeit von Selumetinib in Bezug auf die Zielläsion zu erfassen und zu charakterisieren, wurde in der Studie **SPRINT** die prozentuale Volumenänderung der Zielläsion anhand eines volumetrischen MRT-Scans mittels einer automatisierten Methode zentral am NCI-POB ausgewertet. Das Volumen der Zielläsion wurde anhand der REiNS-Kriterien bewertet [51]. Erhebung Die Größe der Zielläsion wurde zu Baseline und jeweils vor Zyklus fünf, neun, 14, 17, 21 und 25 sowie im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus und bei Behandlungsende bestimmt. Im Rahmen der Langzeitnachbeobachtung erfolgte die volumetrische MRT-Bestimmung im ersten Jahr halbjährlich, die nachfolgenden zwei Jahre jährlich sowie nachfolgend alle zwei Jahre oder sofern klinisch indiziert. Auswertung Für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ wird neben den kontinuierlichen Variablen (Mittelwert, s, Median und Min./Max.) auch jeweils die Anzahl an Patienten mit Verringerung des Volumens um x % auf Basis der FAS-Population dargestellt.
D1346C00013	Die Bestimmung der Veränderung der Zielläsionen erfolgte in der Studie **D1346C00013** mittels volumetrischen MRT-Scans anhand der REiNS-Kriterien [51]. Die volumetrische Beurteilung mittels MRT-Scan ist als sensitive und reproduzierbare Methode empfohlen und akzeptiert. Vor Beginn der Behandlung wurden alle bekannten messbaren PN mit einem 3D-MRT aufgenommen, um einen Ausgangswert zu erhalten. Das Ausmaß der PN bei Patienten mit NF1 kann sehr umfangreich sein, so dass möglicherweise nicht alle Läsionen mit der volumetrischen 3D-MRT verfolgt werden können. Das klinisch relevanteste PN, das für eine volumetrische 3D-MRT-Analyse geeignet sein musste, wurde vom Prüfarzt als Zielläsion bestimmt. Es konnte ein weiteres klinisch relevantes PN als Nicht-Zielläsion erfasst und mithilfe einer volumetrischen 3D-MRT analysiert werden. Es ist zu beachten, dass Ziel- und nicht-Zielläsion klinisch relevant, typisch oder knotig sein mussten und keine Solitärknötchen in der Bildgebung sein durften. Die Zielläsion sowie nicht Ziel-PN wurde durch einen ICR beurteilt. Erhebung Die Größe der Zielläsion wurde zu Baseline und jeweils vor Zyklus fünf, neun, 13, 17, 21 und 25 sowie im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus und bei Behandlungsende bestimmt. Der Prüfarzt konnte darüber hinaus auch volumetrische MRT-Untersuchungen an ungeplanten Visiten durchführen, solange die Patienten noch unter Studienbehandlung waren oder bis diese eine Krankheitsprogression aufwiesen. Auswertung Für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ wird neben den kontinuierlichen Variablen (Mittelwert, s, Median und Min./Max.) auch jeweils die Anzahl an Patienten mit Verringerung des Volumens um mindestens 20 % auf Basis der *Safety*-Population dargestellt.
D1346C00011	Die Bestimmung der Veränderung der Zielläsionen erfolgte in der Studie **D1346C00011** mittels volumetrischen MRT-Scans anhand der REiNS-Kriterien durchgeführt [51]. Die

	volumetrische Beurteilung mittels MRT-Scan wird gegenüber allen optionalen Techniken bevorzugt. Vor Beginn der Behandlung wurden alle bekannten messbaren PN mit einem 3D-MRT aufgenommen, um einen Ausgangswert zu erhalten. Das Ausmaß der PN bei Patienten mit NF1 kann sehr umfangreich sein, so dass möglicherweise nicht alle Läsionen mit der volumetrischen 3D-MRT verfolgt werden können. Das klinisch relevanteste PN, das für eine volumetrische 3D-MRT-Analyse geeignet sein musste, wurde vom Prüfarzt als Zielläsion bestimmt. Es konnte ein weiteres klinisch relevantes PN als Nicht-Zielläsion erfasst und mithilfe einer volumetrischen 3D-MRT analysiert werden. Es ist zu beachten, dass Ziel- und nicht-Zielläsion klinisch relevant, typisch oder knotig sein mussten und keine Solitärknötchen in der Bildgebung sein durften. Die Zielläsion sowie nicht Ziel-PN wurde seitens des Prüfarztes sowie durch einen ICR beurteilt. Es wurde ein Spezialist für die Bildgebung vor Ort ernannt und für die Durchführung der Bewertungen für die Studie geschult. <u>Erhebung</u> Die Beurteilung des Tumorvolumens wurde bei Screening und alle vier Zyklen (16 ± 1 Woche) bis zum Ende des Zyklus 24 durchgeführt (d. h. am Ende der Zyklen vier, acht, zwölf, 16, 20 und 24). Ab dem Ende von Zyklus 24 wurden alle sechs Zyklen (24 ±1 Woche) Tumorbeurteilungen durchgeführt, solange der Patient die Studienbehandlung erhielt oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abbrachen, wurden die Tumorbeurteilungen noch etwa ein Jahr lang durchgeführt, sofern dies klinisch sinnvoll war. Das Untersuchungsintervall sollte weiterhin dem regulären Untersuchungsintervall entsprechen. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt „Volumenänderung“ der Zielläsion wird neben den kontinuierlichen Variablen (Mittelwert, s, Median und Min./Max.) auch jeweils die Anzahl an Patienten mit Verringerung des Volumens um mindestens 20 % auf Basis der *Safety*-Population dargestellt.
ESR-17-12847	Das Tumoransprechen wurde mittels volumetrischer Auswertung der MRT-Bilder der Ziel-PN anhand der REiNS-Kriterien beurteilt. Zum Zeitpunkt der Studienteilnahme identifizierte der Prüfarzt die klinisch relevanteste, nicht operable und quantifizierbare PN als Ziel-PN. Zur Bestimmung des Volumens der Ziel-Läsion führten Bildanalysten eine vollständige Segmentierung durch, indem sie den Bereich von Interesse sorgfältig entlang der Ränder der Läsion zeichneten, um das gesamte Tumorvolumen abzudecken. Für die semiautomatische Volumenanalyse kam AsanJ, eine Software auf Basis von ImageJ zum Einsatz. <u>Erhebung</u> Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgte im Rahmen des festgelegten Protokoll-Zeitplans (Baseline sowie nach den Zyklen 6, 12, 18 und 26). <u>Auswertung</u> Eine partielle Remission (PR) wurde definiert als eine Abnahme des Tumorvolumens um mindestens 20 % gegenüber dem Ausgangswert über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen. Eine Zunahme des Tumorvolumens um mehr als 20 % gegenüber dem Ausgangswert wurde als Krankheitsprogress gewertet, während Veränderungen des Tumorvolumens von weniger als 20 % als stabile Erkrankung galten.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11, 34, 36, 40, 41]	

Tabelle 4-70: Operationalisierung des Endpunkts „Volumenänderung“ – BSC – weitere Untersuchungen

Fisher et al. (2008)	Erhebung Die MRT-Untersuchung wurde kurz nach der Aufnahme in die Studie und ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung durchgeführt. Die quantitative Bewertung der PN-Größe wurde mit einer Methode der automatisierten volumetrischen MRT-Analyse durchgeführt. Die prozentuale Veränderung des PN-Volumens von Baseline bis zur Folgeuntersuchung wurde berechnet. Auswertung Dargestellt wird die jährliche prozentuale Wachstumsrate der PN.
Kotch et al. (2023)	Erhebung Die Patienten wurden in eine Alterskohorte aufgenommen, wenn sie mindestens zwei Magnetresonanztomographie-Untersuchungen (MRT) von ausreichender Qualität für die volumetrische Analyse in den zwei Jahren vor und in den zwei Jahren nach dem Alter gemäß Kohorte hatten (insgesamt mindestens vier MRTs). Patienten wurden ausgeschlossen, wenn der Pubertät-Status nicht dokumentiert war oder mit Tanner Stadium > 3 zum Zeitpunkt des ersten MRI. Es wurden lineare Regressionsanalysen durchgeführt, um die Steigung der Volumenänderung (PN-Wachstumsrate) für jeden Probanden in Bezug auf das Zieltumorvolumen pro Patientengewicht (ml/kg/Monat), die absolute Volumenänderung (ml/Monat) und die prozentuale Änderung gegenüber dem Ausgangsvolumen (%/Monat) zu schätzen. Auswertung Dargestellt wird die jährliche prozentuale Wachstumsrate der PN.
Nguyen et al. (2012)	Erhebung Die Analyse des Tumorvolumens erfolgte mit der MedX-Software. Die Differenz der Signalintensität in gesundem Gewebe (niedrige Intensität) und Tumorgewebe (hohe Intensität) wurde verwendet, um die Tumorränder auf jeder axialen Schicht zu definieren und anschließend eine automatische Volumenberechnung durchzuführen. Diese volumetrische Bewertung ist sensitiv und reproduzierbar und liefert ähnliche Ergebnisse wie die manuelle Bestimmung der Tumorgrenzen. Wenn eine automatische Randabtastung für einen bestimmten Tumor nicht möglich war, wurde eine manuelle Abtastung durchgeführt. PNs mit einem größten Durchmesser von weniger als 3,0 cm wurden ausgeschlossen, da ihr Volumen auf den Ganzkörper-MRT-Bildern nicht genau beurteilt werden kann. Eine Zunahme des Tumorvolumens um mehr als 20 % pro Jahr im Vergleich zum vorherigen Volumen wurde als signifikantes Tumorwachstum angesehen. Auswertung Dargestellt wird die jährliche prozentuale Wachstumsrate der PN.
Nguyen et al. (2013)	Erhebung In der Studie von Nguyen et al. (2013) wurden MRT-Daten retrospektiv ausgewertet. Die dreidimensionale volumetrische Tumoranalyse wurde mit einem MRT-basierten Programm zur Tumorsegmentierung und volumetrischen Analyse durchgeführt. Da die Nachbeobachtungszeiträume von Patientin/Patient zu Patientin/Patient stark variierten, wurde zusätzlich zur üblichen Berechnung der Tumorveränderung gegenüber dem Ausgangswert auch die prozentuale Veränderung des postoperativen Tumorvolumens pro Jahr gemessen. Eine signifikante Tumorprogression wurde als Tumorwachstum von mehr als 20 % pro Jahr definiert. Auswertung Dargestellt wird die jährliche prozentuale Wachstumsrate der PN.

Well et al. (2021)	Erhebung Die Patienten wurden mittels volumetrischem Ganzkörper-MRT untersucht. Die Volumetrie von Tumoren wurde mit einer semi-automatischen MedX-Software durchgeführt. Hierfür wurden die Grenzen der Tumore von der Software automatisch erfasst oder alternativ manuell eingezeichnet, falls die automatische Erfassung nicht möglich war. Zehn Patienten wurden zufällig ausgewählt und die Volumetrie wurde von einem zweiten Radiologen wiederholt, um die Inter-Rater-Reliabilität zu bewerten. Die individuellen Wachstumsraten wurden bei allen Patienten mit verfügbaren Nachuntersuchungen berechnet. Auswertung Dargestellt wird die jährliche prozentuale Wachstumsrate der PN.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [46, 88, 89, 91, 110]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Studien **SPRINT, D1346C00013, D1346C00011** und **ESR-17-12847** handelt es sich um einarmige Studien. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Volumenänderung wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Volumenänderung erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Volumenänderung wird daher als niedrig eingestuft.

Studien zu BSC: Fisher et al. (2008), Kotch et al. (2023), Nguyen et al. (2012), Nguyen et al. (2013), Well et al. (2021)

Bei den Studien von Fisher et al. (2008), Kotch et al. (2023), Nguyen et al. (2012), Nguyen et al. (2013) und Well et al. (2021) handelt es sich jeweils um einarmige Studien. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung dieses Endpunkts vor. Sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential dieses Endpunkts beeinflussen könnten, sind nicht bekannt.

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung der Volumenänderung unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention/BSC. Die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung“ der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline – Hauptanalyse des NCI-POB) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Volumenänderung der Zielläsion		
Baseline (N = 50)	837,11 ± 925,011 487,50 5,6–3.820,0	–
Zyklus 5 (N = 48)	-136,12 ± 174,289 -68,50 -678,0–14,0	-14,27 ± 7,808 -14,31 -27,0–5,2
Zyklus 9 (N = 45)	-160,62 ± 224,045 -77,00 -936,0–80,0	-17,59 ± 10,900 -20,21 -37,5–6,8

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 13 (N = 43)	-191,12 ± 232,442 -105,00 -884,0–46,0	-20,31 ± 12,371 -22,39 -38,9–17,1
Zyklus 17 (N = 41)	-166,55 ± 211,692 -101,00 -964,0–72,0	-22,08 ± 14,542 -25,32 -45,9–18,5
Zyklus 21 (N = 37)	-153,09 ± 177,567 -92,50 -592,0–90,0	-22,16 ± 16,179 -26,35 -50,0–30,4
Zyklus 25 (N = 34)	-162,30 ± 168,675 -124,00 -602,0–0,0	-24,54 ± 10,846 -26,40 -50,6–0,0
Zyklus 31 (N = 29)	-168,67 ± 175,925 -124,00 -596,0–24,0	-24,52 ± 13,524 -26,72 -53,0–14,5
Zyklus 37 (N = 29)	-175,79 ± 180,727 -132,00 -606,0–61,0	-26,70 ± 11,578 -25,20 -54,5–4,9
Zyklus 43 (N = 27)	-190,65 ± 209,962 -115,00 -711,0–(-4,5)	-26,56 ± 12,043 -26,01 -55,1–(-2,3)
Zyklus 49 (N = 24)	-161,08 ± 224,373 -95,45 -800,0–93,0	-22,42 ± 16,664 -25,22 -57,2–9,7
Zyklus 55 (N = 21)	-164,18 ± 229,490 -114,00 -684,0–366,0	-24,87 ± 18,943 -27,62 -60,3–35,2
Zyklus 61 (N = 14)	-189,55 ± 223,290 -128,00 -708,0–18,0	-28,12 ± 13,113 -29,18 -50,2–8,0
Zyklus 67 (N = 5)	-214,94 ± 190,857 -178,00 -458,0–14,0	-29,29 ± 24,869 -26,53 -53,4–6,3

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 73 (N = 2)	n. b. ± n. b. n. b. n. b.–n. b.	n. b. ± n. b. n. b. n. b.–n. b.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [111]		

Über den Verlauf der Studie **SPRINT** zeigte sich auch zum Datenschnitt vom 31. März 2021 anhand der NCI-POB-Analyse eine kontinuierliche Reduktion des mittleren Volumens der Zielläsion, gemessen mittels volumetrischem MRT. Die prozentuale Abnahme des Volumens der Zielläsion stieg bis zum 37. Zyklus an und blieb anschließend zwischen dem 37. und 67. Zyklus auf einem stabilen Niveau von etwa 22 % bis 29 % (siehe Abbildung 4-8). Mit Ausnahme des Zyklus 5 und Zyklus 9 betrug die mediane Volumenreduktion der Ziel-PN zu jeder Visite mindestens 20 % unter der Behandlung mit Selumetinib.

Weiterhin ist in Abbildung 4-10 zu beobachten, dass die Volumenwerte der Ziel-PN bei vier der zehn Patienten mit einer Krankheitsprogression unterhalb des Ausgangswertes bei Behandlungsbeginn mit Selumetinib liegen. Trotz der Krankheitsprogression weisen diese Patienten durch die initiale Volumenreduktion eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Studienstart ohne kausale Behandlungsmöglichkeit auf.

Die in der Studie **SPRINT** nachgewiesene Volumenreduktion der PN adressiert eines der primären Therapieziele im Anwendungsgebiet. Eine Spontanremission der Erkrankung im natürlichen Verlauf kann mit ausreichend großer Sicherheit ausgeschlossen werden [4, 5]. Die Reduktion des Volumens sowie die Ausprägung der Erkrankung geht mit einem positiven Effekt auf die Symptomatik sowie äußerliche Entstellungen einher.

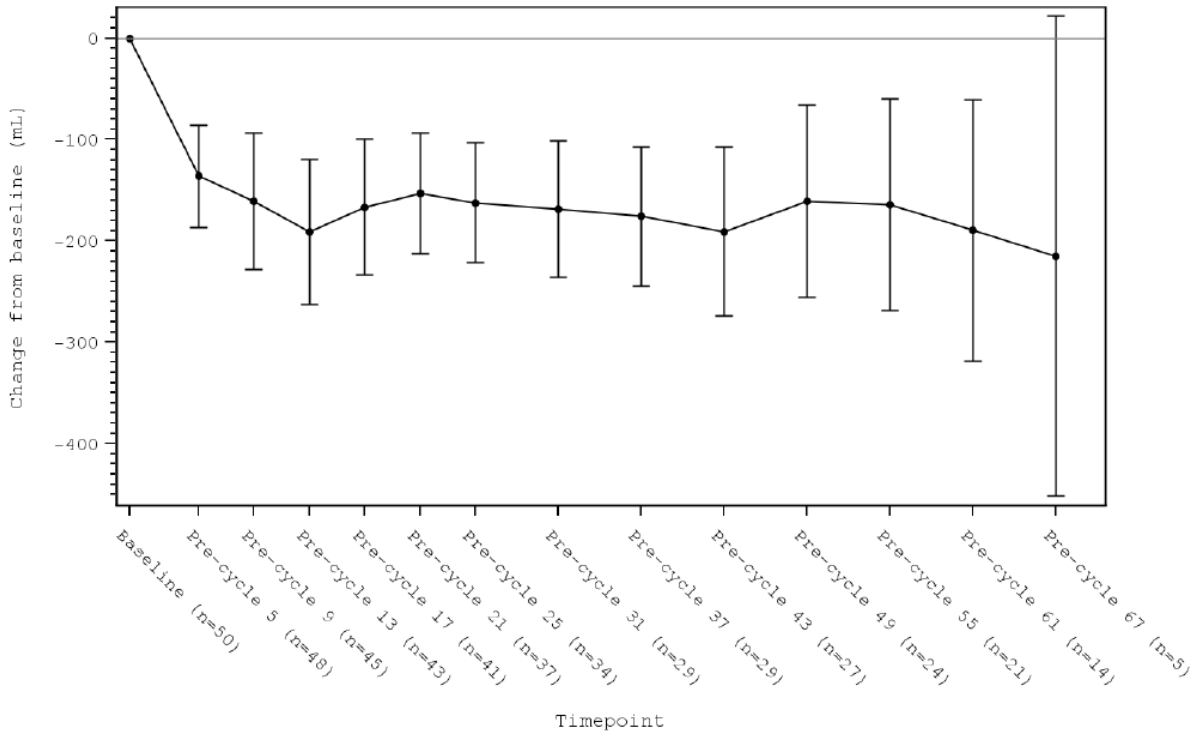


Abbildung 4-7: Absolute Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

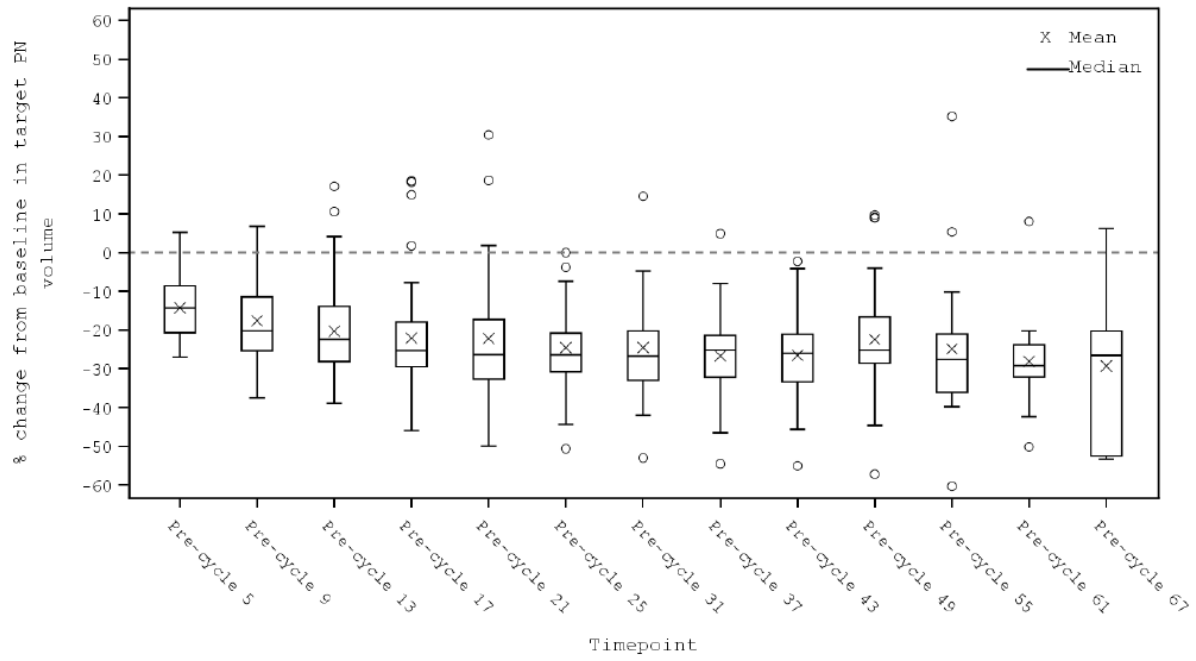


Abbildung 4-8: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

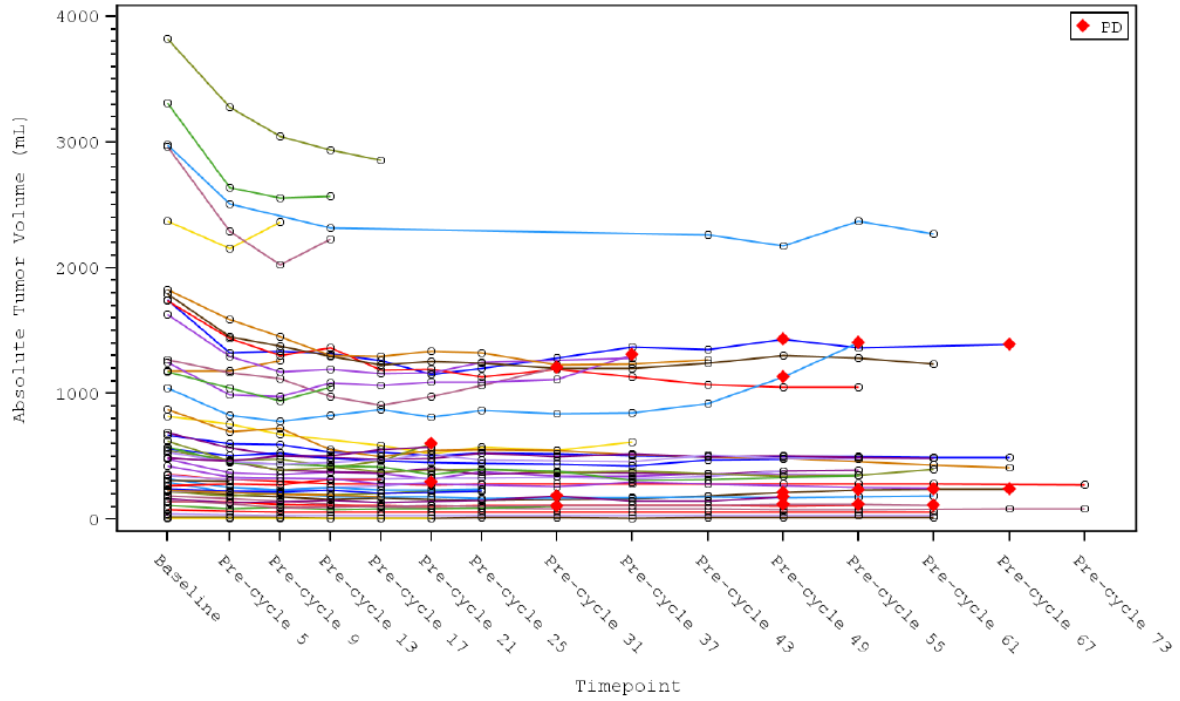


Abbildung 4-9: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

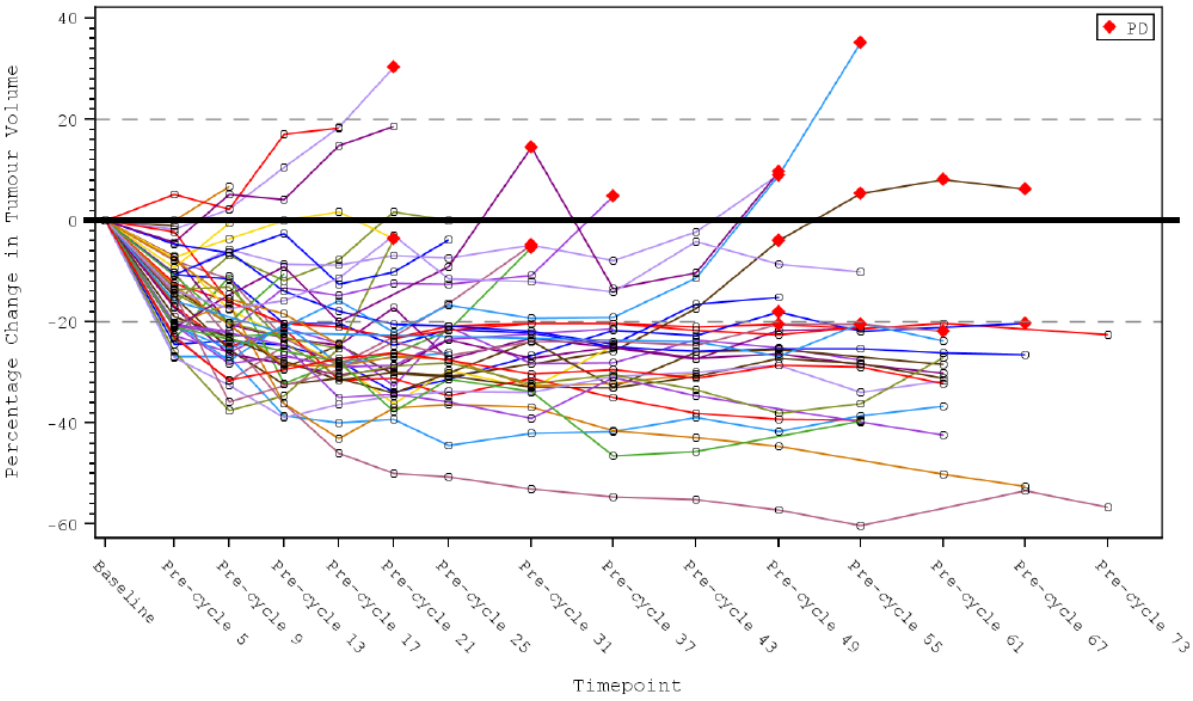


Abbildung 4-10: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion und Responderanalysen

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion (Analyse des NCI-POB)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**
Beste erreichte Volumenreduktion (%)	
N*	48
Mittelwert ± s	-26,51 ± 13,563
Median	-27,85
Min–Max	-60,3–2,2
Anzahl der Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patienten mit jeglicher Verringerung	95,8
Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	77,1
Patienten mit einer Verringerung ≥ 40 %	10,4
Patienten mit einer Verringerung ≥ 60 %	2,1
Patienten mit einer Verringerung ≥ 80 %	0,0

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [111]

Die durchschnittliche beste erreichte prozentuale Volumenreduktion aller Patienten auf Basis der NCI-POB-Auswertung betrug zum Datenschnitt vom 31. März 2021 insgesamt -26,51 % ± 13,563 %.

Unter der Behandlung mit Selumetinib konnte bei 95,8 % der Patienten eine Volumenreduktion mit jeglicher Verringerung im Verlauf der Studie erzielt werden. Die Tendenz der Volumenabnahme auf patientenindividueller Ebene ist ebenso der graphischen Darstellung der Volumenveränderungen in Abbildung 4-10 zu entnehmen. Bei 77,1 % und somit der überwiegenden Mehrheit der Studienteilnehmer konnte eine Reduktion von über 20 % beobachtet werden. Weiterhin wiesen 10,4 % bzw. 2,1 % der Patienten eine Verringerung des Tumorvolumens um mehr als 40 % bzw. 60 % auf.

Anhand des Waterfall-Plots in Abbildung 4-11 zeigt sich zudem, dass die beste prozentuale Veränderung gegenüber Baseline unter Selumetinib unabhängig vom Status der Ziel-PN (progressiv, nicht-progressiv, unbekannt) ist.

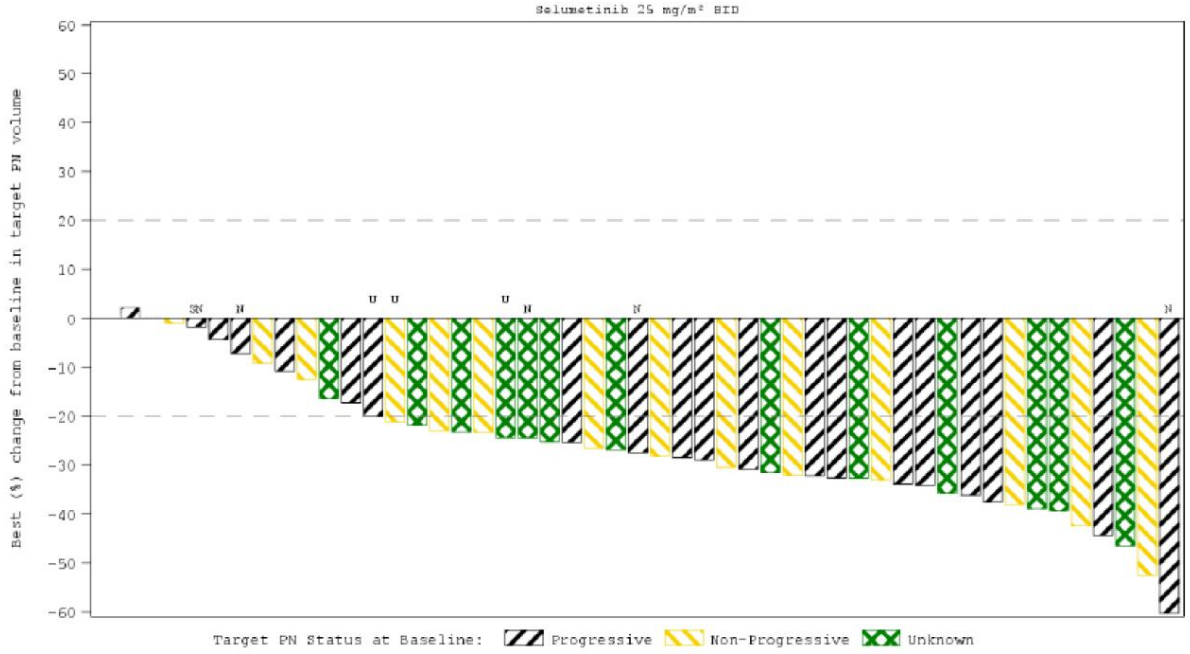


Abbildung 4-11: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [104]

Studie D1346C00013

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung“ der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Volumenänderung der Zielläsion		
Baseline (N = 12)	497,68 ± 861,54 207,71 17,6–3.089,9	
Zyklus 5 (N = 12)	-61,19 ± 111,68 -32,95 -343,1–83,5	-11,31 ± 21,040 -7,20 -42,2–28,3

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 9 (N = 12)	-106,64 ± 269,74 -28,73 -837,7–268,1	-10,36 ± 37,873 -19,70 -62,0–90,9
Zyklus 13 (N = 12)	-164,88 ± 339,76 -40,21 -1163,1–111,1	-21,93 ± 29,183 -21,75 -73,7–37,7
Zyklus 17 (N = 12)	-169,18 ± 328,57 -33,29 -1137,0–74,1	-23,07 ± 26,329 -24,95 -72,3–25,1
Zyklus 21 (N = 12)	-205,65 ± 451,72 -36,86 -1589,6–70,306	-23,38 ± 28,753 -27,90 -68,5–26,7
Zyklus 25 (N = 12)	-185,05 ± 445,31 -29,58 -1552,3–151,1	-20,35 ± 33,656 -18,15 -70,0–51,2
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [105]		

Auch in der Studie **D1346C00013** wurde über alle Zeitpunkte bzw. Visiten hinweg eine Verringerung des mittleren PN-Zielvolumens beobachtet (Zyklus 5: -11.31 %; Zyklus 9: -10,36 %, Zyklus 13: -21,93 %, Zyklus 17: -23,07 %, Zyklus 21: -23,38 %, Zyklus 25: -20,35 %). Zur letzten verfügbaren Visite (Zyklus 25) des letzten Datenschnittes konnte eine mittlere prozentuale Reduktion des PN-Zielvolumens um -20,35 % erreicht werden. Der Median betrug -18,15 % bei einer minimalen bzw. maximalen Veränderung von -70,0 % bzw. 51,2 %.

Unter der Behandlung mit Selumetinib zeigt sich folglich auch in der Studie **D1346C00013** eine stetige und deutliche Reduktion des PN-Tumorvolumens.

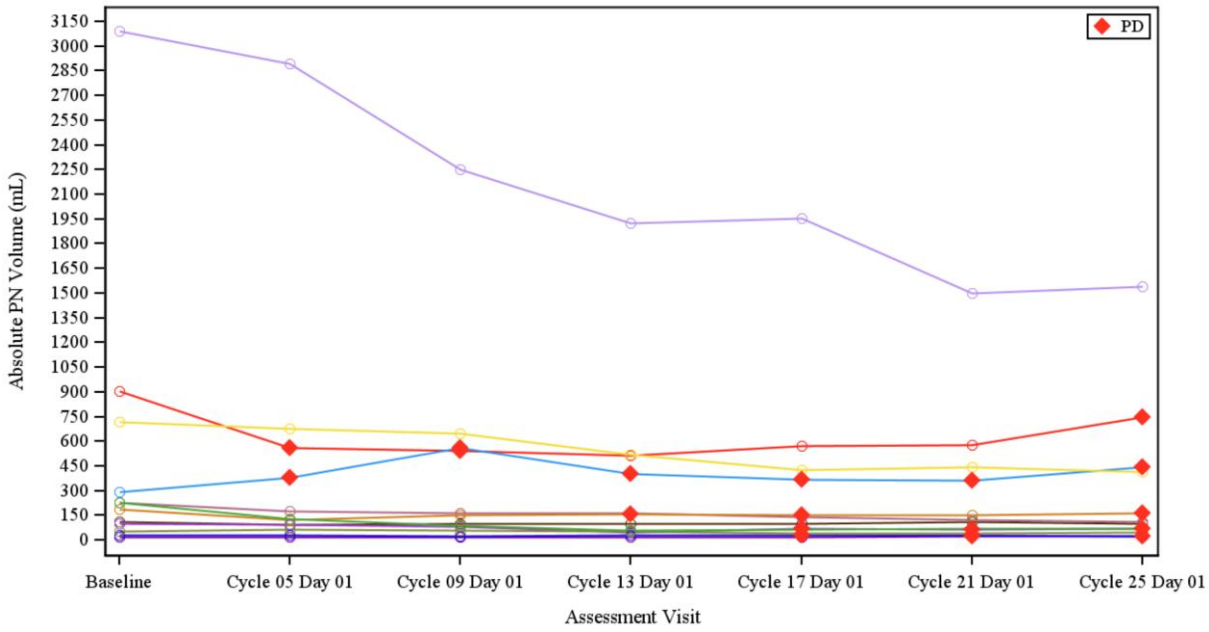


Abbildung 4-12: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Analyse des NCI-POB aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen
Quelle: [105]

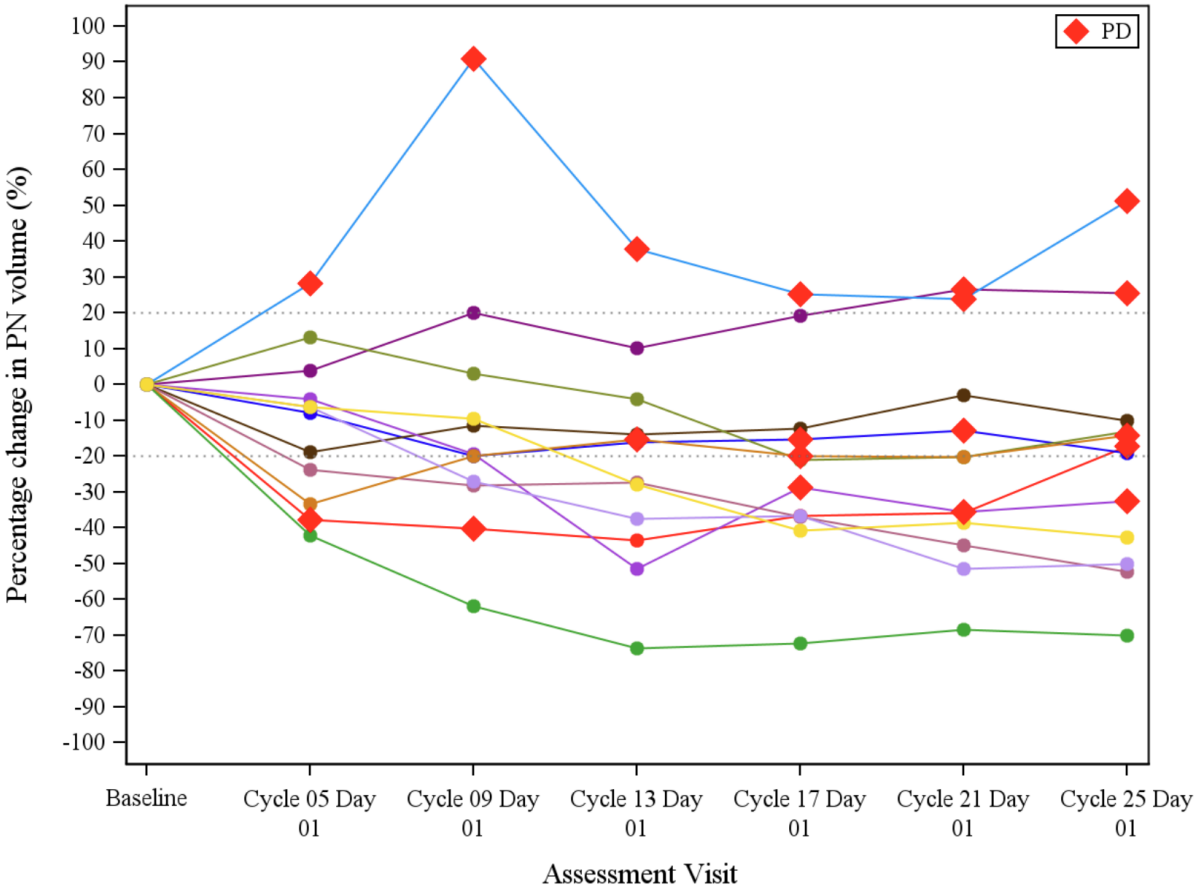


Abbildung 4-13: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen
Quelle: [105]

Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion und Responderanalysen

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**
Beste erreichte Volumenreduktion (%)	
N*	12
Mittelwert ± s	-30,88 ± 27,62
Median	-35,60
Min–Max	-73,7–28,3
Anzahl der Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patienten mit jeglicher Verringerung	83,3
Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	66,7

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
D1346C00013 **Datenschnitt: 23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Quelle: [105]	

Die durchschnittliche beste erreichte prozentuale Volumenreduktion aller Patienten auf Basis des ICR betrug zu Zyklus 25 insgesamt -30,88 %.

Unter der Behandlung mit Selumetinib konnte bei 83,3 % (10/12) der Patienten eine Volumenreduktion mit jeglicher Verringerung im Verlauf der Studie erzielt werden. Die Volumenabnahme auf patientenindividueller Ebene ist ebenso im Waterfall-Plot in Abbildung 4-14 dargestellt. Bei mehr als der Hälfte der Studienpopulation (8/12; 66,7 %) konnte eine Reduktion des Tumorvolumens von über 20 % zu Zyklus 25 beobachtet werden.

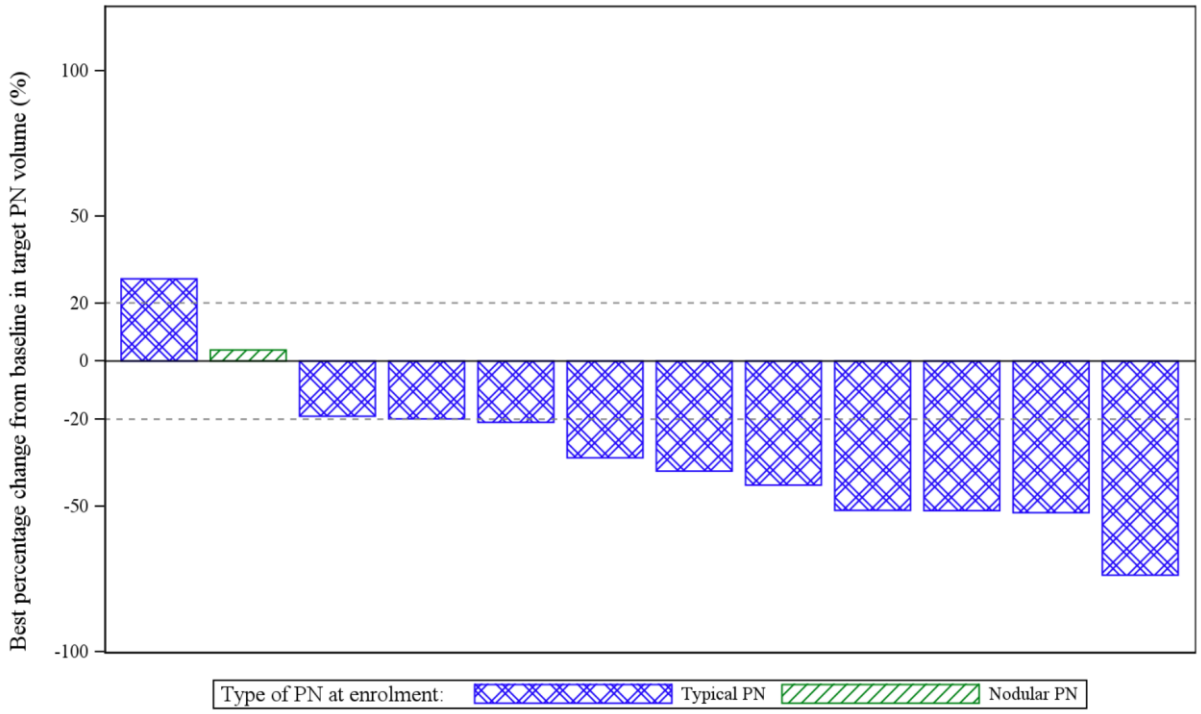


Abbildung 4-14: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens zu Zyklus 25 aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen
Quelle: [105]

Studie D1346C00011

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung“ der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Volumenänderung der Zielläsion (Beurteilung durch den Prüfarzt)		
Baseline (N = 16)	766,67 ± 772,594 517,35 47,6–2.664,4	
Zyklus 4 (N = 16)	-158,85 ± 187,601 -119,90 -640,3–61,6	-22,44 ± 12,274 -21,93 -42,7–7,4
Zyklus 8 (N = 8)	-79,54 ± 70,353 -72,60 -194,5–(-1,4)	-21,40 ± 11,821 -23,88 -38,6–(-0,3)
Zyklus 12 (N = 16)	-253,29 ± 286,238 -187,75 -943,8–47,2	-32,57 ± 17,181 -37,82 -58,2–10,1
Zyklus 16 (N = 12)	-330,22 ± 353,719 -173,90 -1129,1–(-10,9)	-39,15 ± 14,614 -40,52 -60,6–(-16,9)
Zyklus 20 (N = 16)	-280,64 ± 334,547 -179,10 -1215,6–50,6	-30,02 ± 33,690 -43,31 -53,5–80,0
Zyklus 24 (N = 14)	-327,80 ± 332,410 -221,80 -1150,4–(-36,4)	-41,38 ± 13,527 -45,67 -61,2–(-18,3)
Zyklus 30 (N = 5)	-107,44 ± 121,873 -86,90 -278,1–(39,1)	-26,63 ± 22,845 -29,11 -52,0–(8,4)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [109]		

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung“ der Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung anhand des ICR) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Volumenänderung der Zielläsion (Beurteilung anhand des ICR)		
Baseline (N = 16)	766,67 ± 772,594 517,35 47,6–2.664,4	
Zyklus 4 (N = 16)	-78,12 ± 135,944 -24,46 -405,9–107,8	-12,86 ± 17,993 -15,50 -45,1–22,5
Zyklus 8 (N = 11)	-61,50 ± 100,766 -49,73 -314,0–59,6	-14,52 ± 16,672 -8,10 -43,3–2,8
Zyklus 12 (N = 16)	-152,24 ± 211,487 -89,46 -738,3–52,8	-20,24 ± 24,373 -25,65 -53,9–30,1
Zyklus 16 (N = 13)	-181,12 ± 237,082 -118,33 -745,5–84,0	-19,89 ± 29,349 -23,70 -63,7–47,9
Zyklus 20 (N = 16)	-134,86 ± 225,089 -84,21 -712,2–170,4	-12,73 ± 40,585 -25,65 -61,7–97,2
Zyklus 24 (N = 14)	-176,67 ± 229,158 -109,28 -671,6–144,5	-27,15 ± 18,299 -29,25 -56,5–17,3
Zyklus 30 (N = 5)	-23,53 ± 173,330 -90,36 -141,7–278,3	5,04 ± 87,424 -26,70 -56,6–158,8
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [109]		

In der Studie **D1346C00011** konnte bis einschließlich Zyklus 30 sowohl auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt als auch bei Beurteilung durch das ICR über Visiten hinweg eine Verringerung des mittleren PN-Zielvolumens beobachtet werden. Zum vorliegenden

Datenschnitt wies die Mehrheit der Studienteilnehmer einen Beobachtungszeitrum bis Zyklus ≤ 24 auf. Zu Zyklus 30 lagen nur Informationen von fünf Patienten vor. Für die Erhebungszeitpunkte mit Daten von mehr als zehn Patienten betrug nach Einschätzung des Prüfarztes die mittlere prozentuale Veränderung des PN-Zielvolumens am Ende von Zyklus vier, Zyklus zwölf, Zyklus 16, Zyklus 20 und Zyklus 24 gegenüber dem Ausgangswert -21,93 %, -37,82 %, -40,52 %, -43,31 % und -45,67 %. Auf der Grundlage der ICR-Bewertung betrug die mittlere prozentuale Veränderung des PN-Zielvolumens gegenüber dem Ausgangswert am Ende von Zyklus vier, Zyklus acht, Zyklus zwölf, Zyklus 16, Zyklus 20 und Zyklus 24 -15,50 %, -8,10 %, -25,65 %, -23,70 %, -25,65 % und -29,25 %.

Unter der Behandlung mit Selumetinib zeigte sich auch in der Studie **D1346C00011** eine deutliche Reduktion des PN-Tumorvolumens.

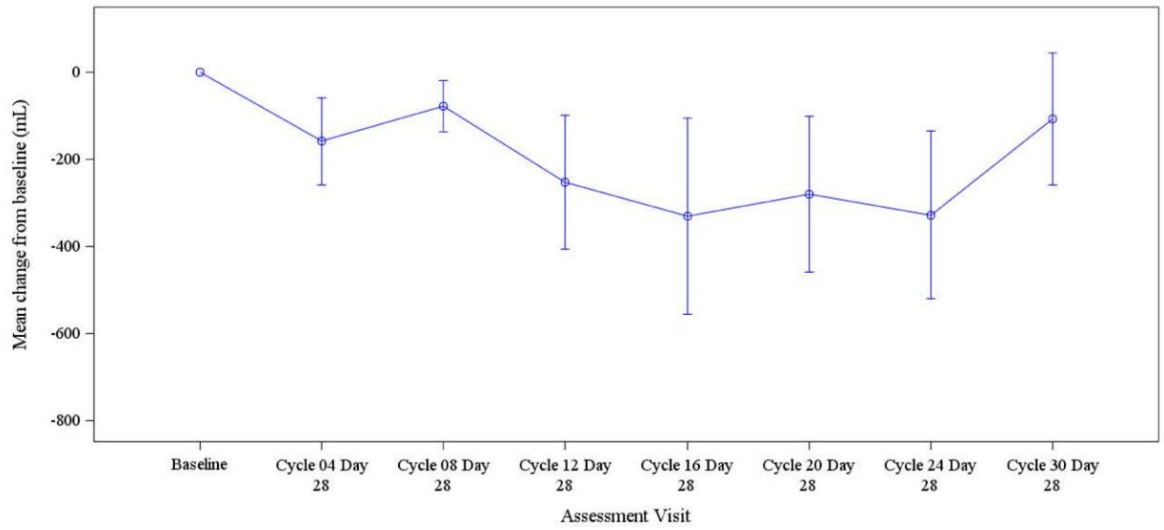


Abbildung 4-15: Mittlere Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

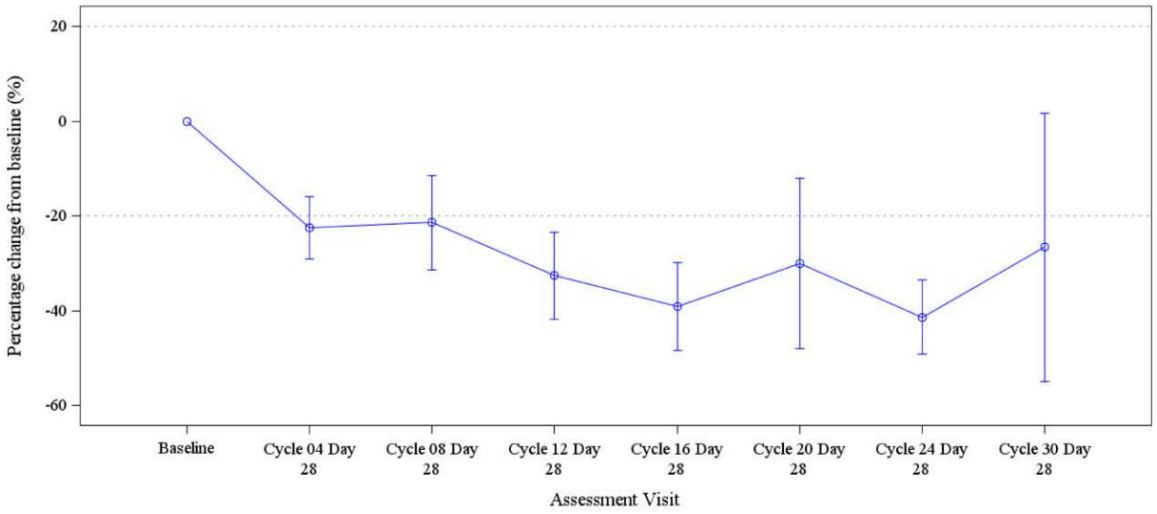


Abbildung 4-16: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

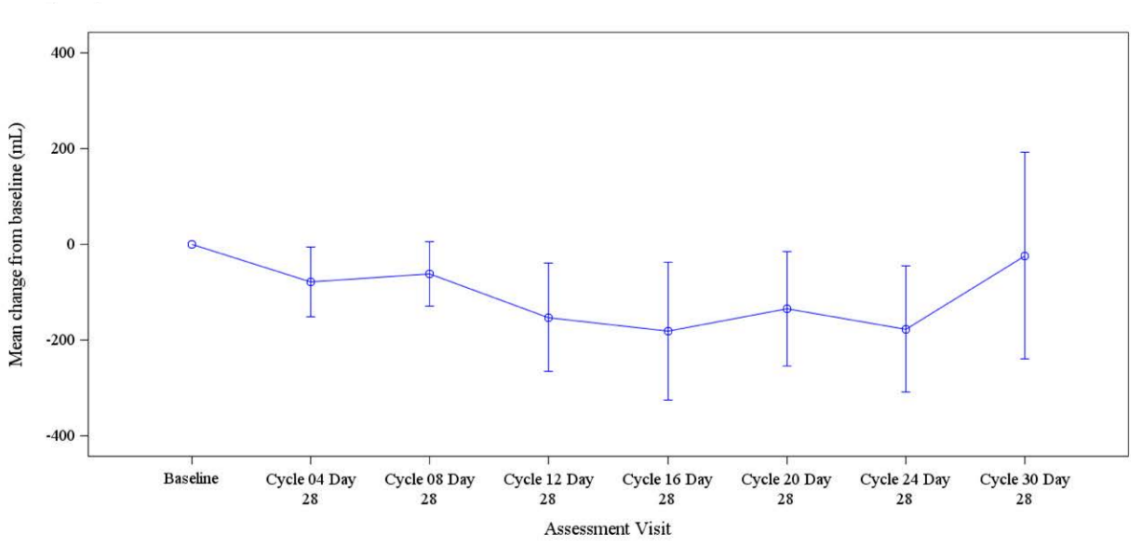


Abbildung 4-17: Mittlere Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

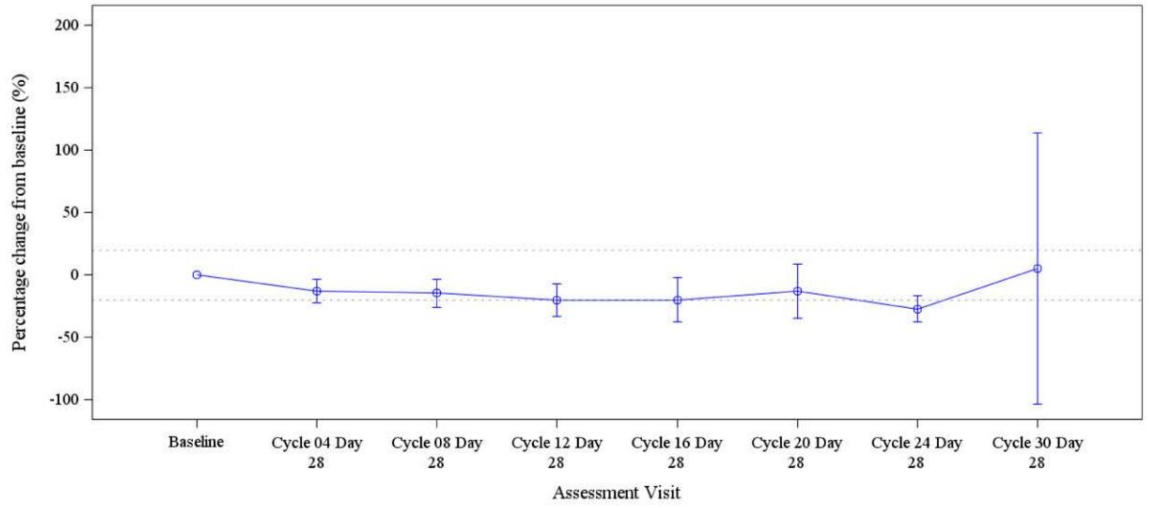


Abbildung 4-18: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

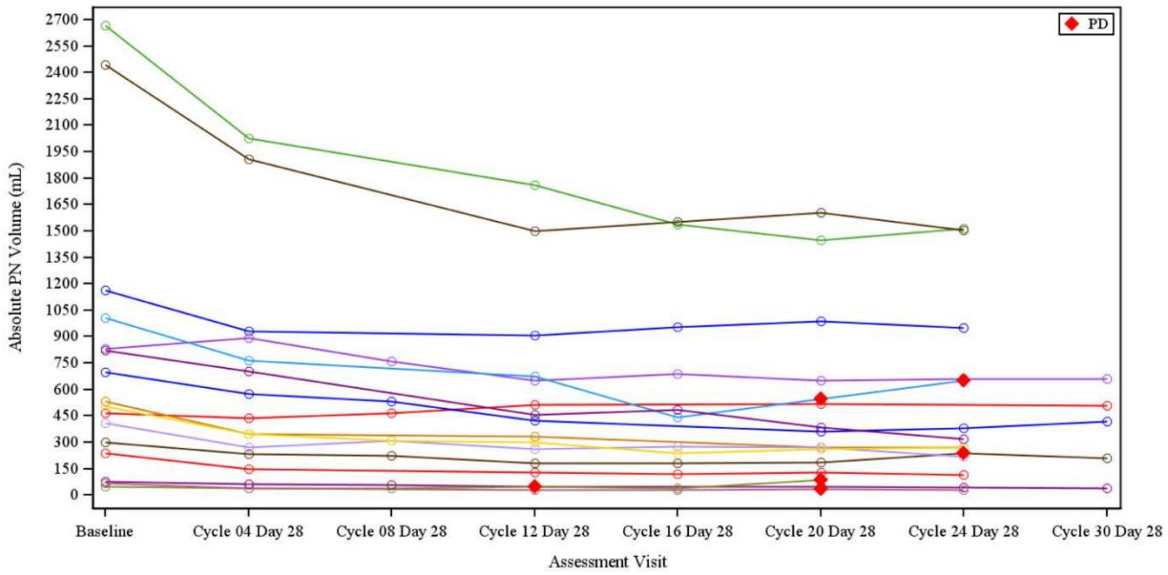


Abbildung 4-19: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

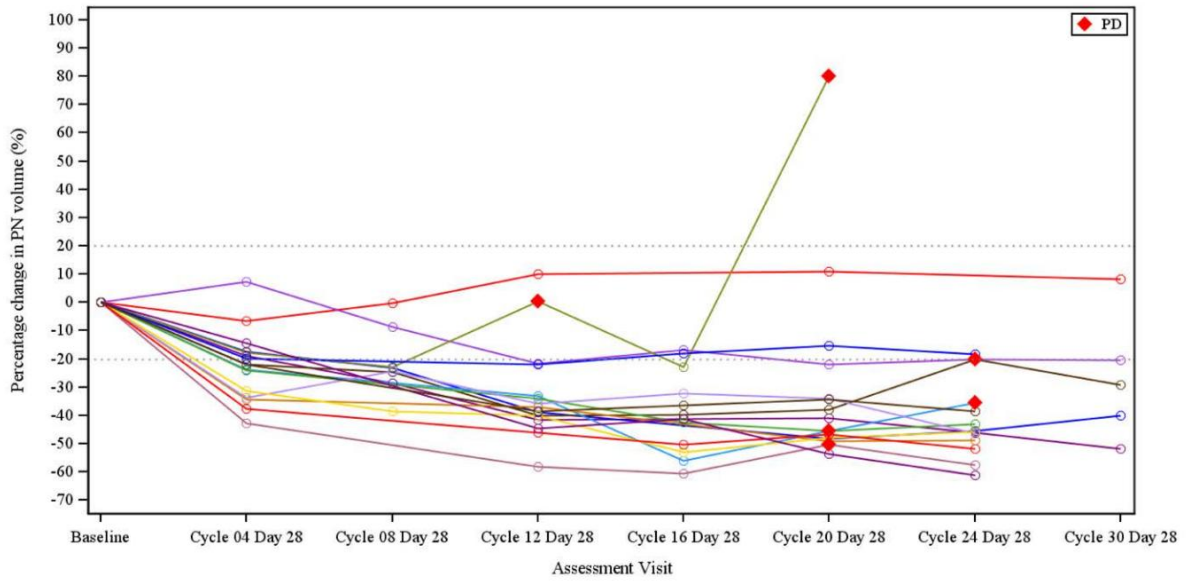


Abbildung 4-20: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

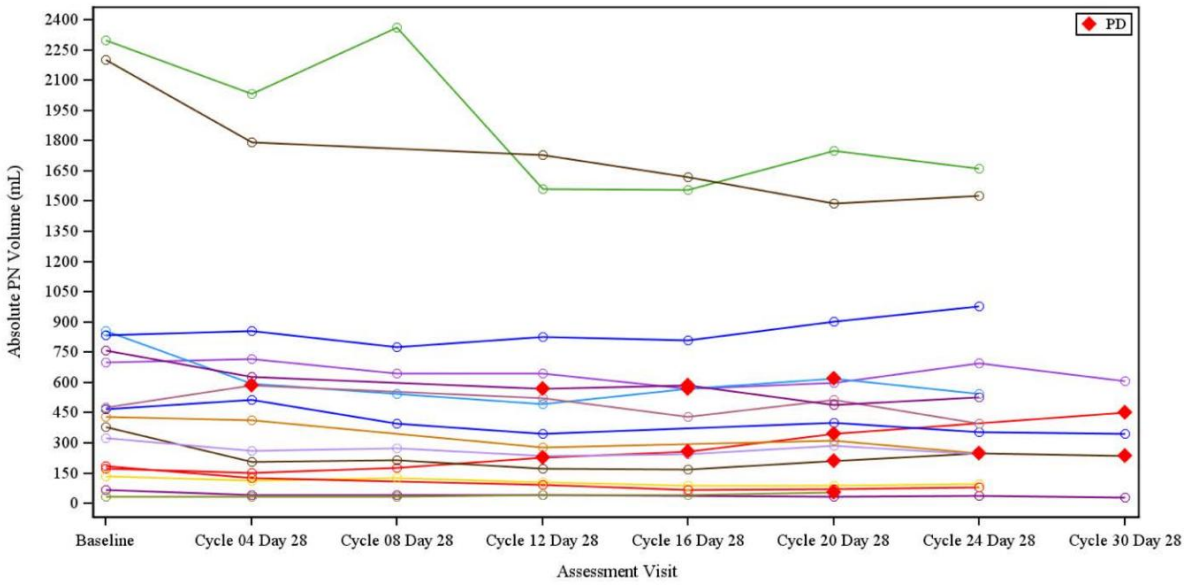


Abbildung 4-21: Absolute Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

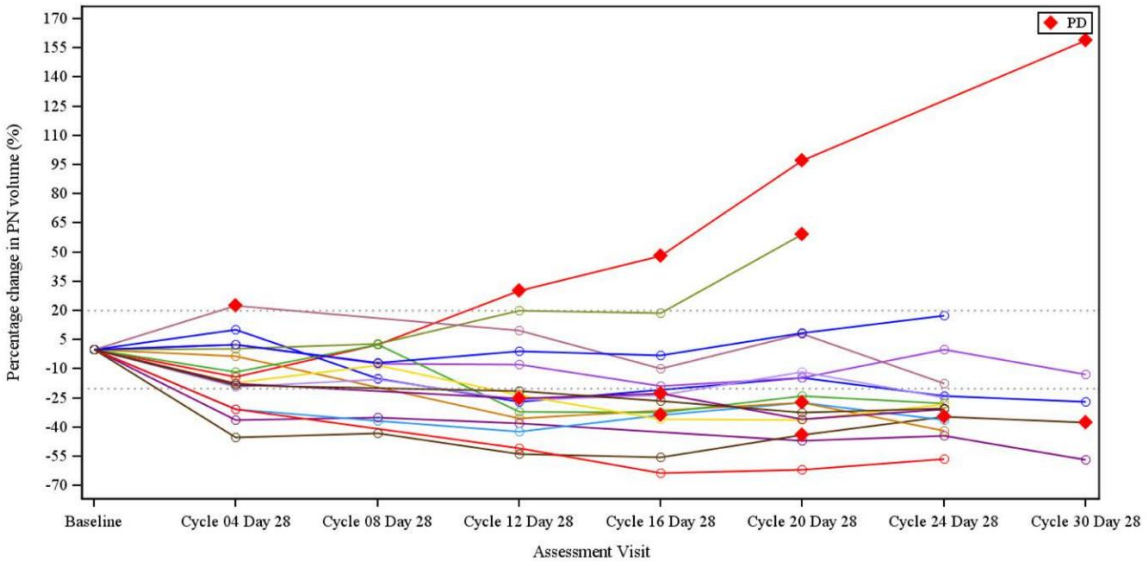


Abbildung 4-22: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung“ der nicht-Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Volumenänderung der nicht-Zielläsion (Beurteilung durch den Prüfarzt)		
Baseline (N = 1)	1.615,50 ± n. b. 1.615,50 1.615,50–1.615,50	
Zyklus 4 (N = 1)	-279,50 ± n. b. -279,50 -279,5–(-279,5)	-17,30 ± n. b. -17,30 -17,3–(-17,3)
Zyklus 8 (N = 1)	-350,70 ± n. b. -350,70 -350,7–(-350,7)	-21,71 ± n. b. -21,71 -21,7–(-21,7)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 12 (N = 1)	-546,30 ± n. b. -546,30 -546,3–(-546,3)	-33,82 ± n. b. -33,82 -33,8–(-33,8)
Zyklus 16 (N = 1)	-596,40 ± n. b. -596,40 -596,4–(-596,4)	-36,92 ± n. b. -36,92 -36,9–(-36,9)
Zyklus 20 (N = 1)	-557,40 ± n. b. -557,40 -557,4–(-557,4)	-34,50 ± n. b. -34,50 -34,5–(-34,5)
Zyklus 24 (N = 1)	-543,20 ± n. b. -543,20 -543,2–(-543,2)	-33,62 ± n. b. -33,62 -33,6–(-33,6)
Zyklus 30 (N = 1)	-554,70 ± n. b. -554,70 -554,7–(-554,7)	-34,34 ± n. b. -34,34 -34,3–(-34,3)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [109]		

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung“ der nicht-Zielläsion (Veränderung gegenüber Baseline auf Basis der Beurteilung anhand des ICR) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Volumenänderung der nicht-Zielläsion (Beurteilung anhand des ICR)		
Baseline (N = 1)	1.615,50 ± n. b. 1.615,50 1.615,50–1.615,50	

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**	
	Absolute Veränderung gegenüber Baseline (ml) Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber Baseline (%)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 4 (N = 1)	-17,68± n. b. -17,68 -17,7–(-17,7)	-1,50 ± n. b. -1,50 -1,5–(-1,5)
Zyklus 8 (N = 1)	-47,45± n. b. -47,45 -47,5–(-47,5)	-3,90± n. b. -3,90 -3,9–(-3,9)
Zyklus 12 (N = 1)	-119,17± n. b. -119,17 -119,2–(-119,2)	-9,80± n. b. -9,80 -9,8–(-9,8)
Zyklus 16 (N = 1)	-171,22± n. b. -171,22 -171,2–(-171,2)	-14,10± n. b. -14,10 -14,1–(-14,1)
Zyklus 20 (N = 1)	-146,29± n. b. -146,29 -146,3–(-146,3)	-12,00± n. b. -12,00 -12,0–(-12,0)
Zyklus 24 (N = 1)	-97,86± n. b. -97,86 -97,9–(-97,9)	-8,00± n. b. -8,00 -8,0–(-8,0)
Zyklus 30 (N = 1)	-180,69± n. b. -180,69 -180,7–(-180,7)	-14,90± n. b. -14,90 -14,9–(-14,9)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [109]		

Nur bei einem Patienten in der pädiatrischen Kohorte wurde über eine nicht-Zielläsion berichtet. Die Reduktion des Tumorvolumens der nicht-Zielläsion wurde bei diesem Patienten ab Zyklus vier beobachtet und hielt bis Zyklus 30 an. Die Veränderung des Volumens der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert gemäß der Bewertung durch den Prüfarzt in den Zyklen vier bis Zyklus 30 betrug -17,30 % bis -34,34 %. Die Bewertung des ICR zeigte eine Veränderung von -1,50 % zu Zyklus vier und -14,90 % zu Zyklus 30.

Unter der Behandlung mit Selumetinib zeigte sich in der Studie **D1346C00011** eine deutliche Reduktion des Tumorvolumens der nicht-Zielläsion.

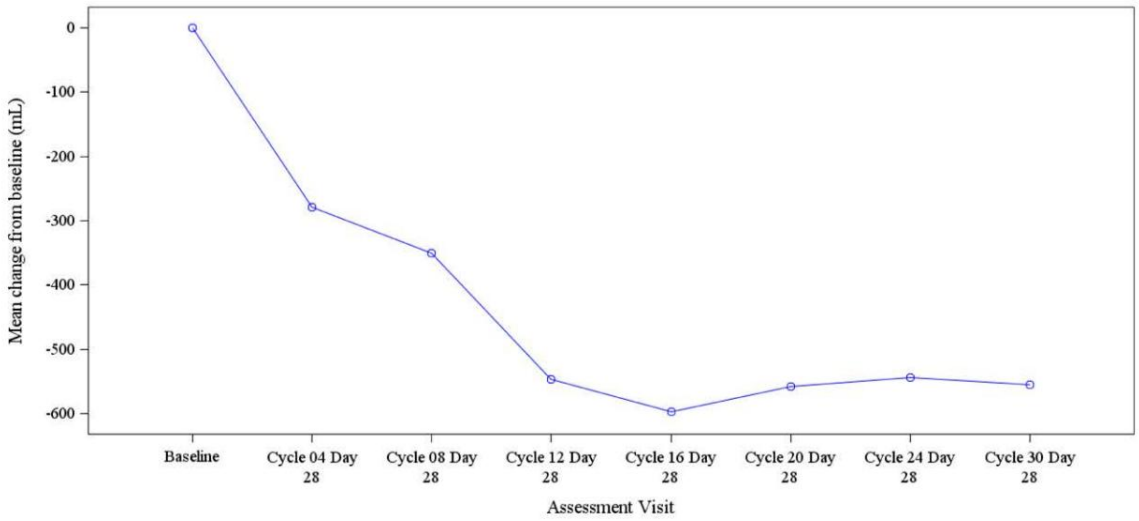


Abbildung 4-23: Mittlere Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

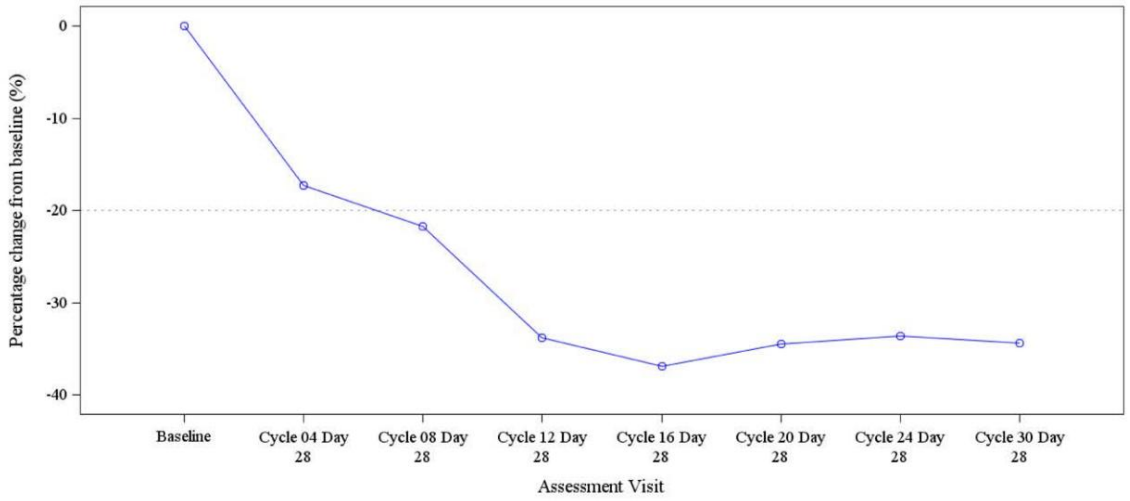


Abbildung 4-24: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

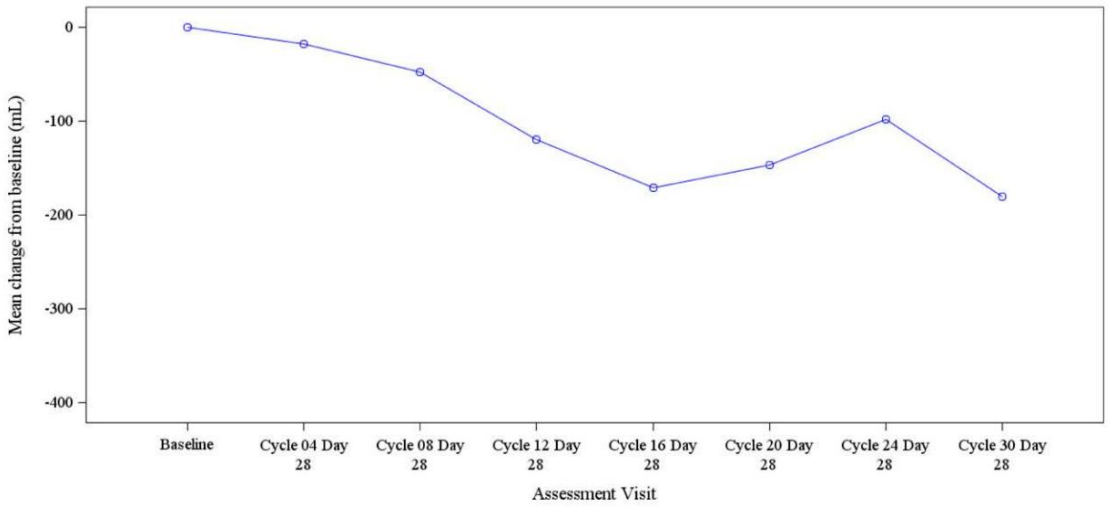


Abbildung 4-25: Mittlere Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

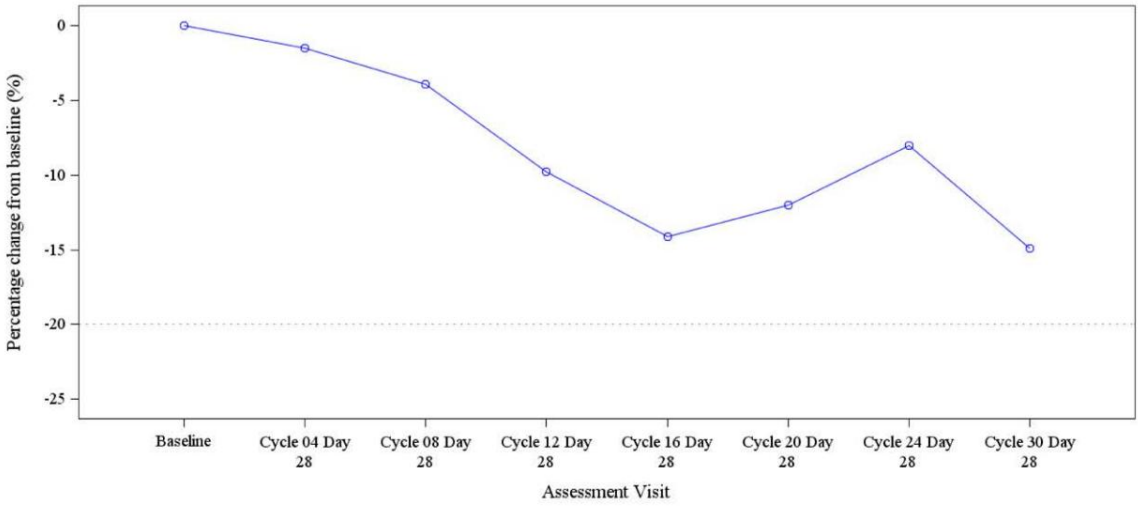


Abbildung 4-26: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion gegenüber dem Ausgangswert – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

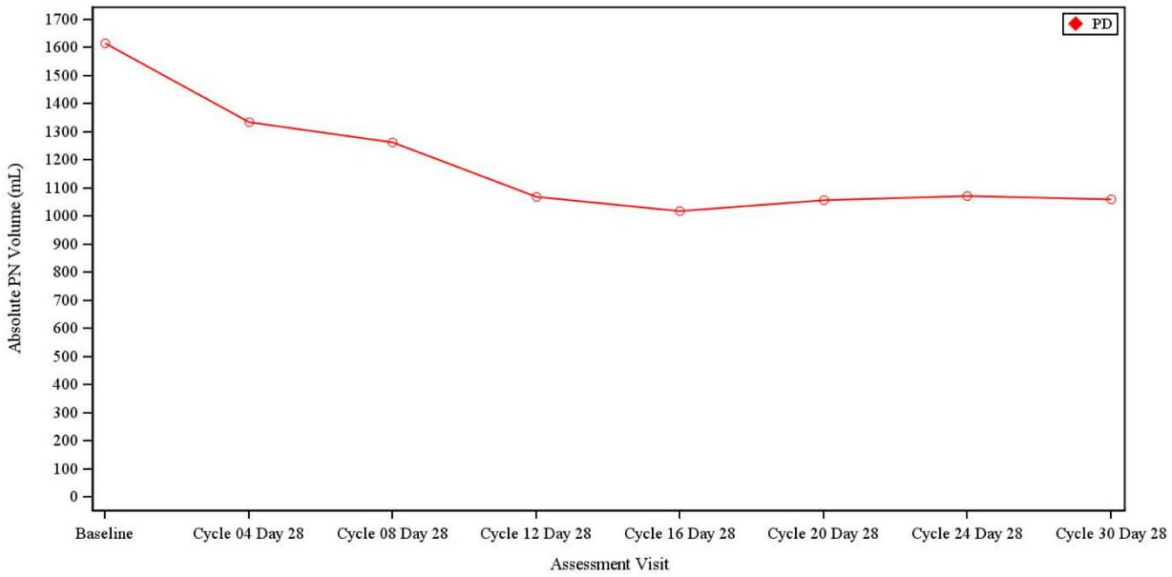


Abbildung 4-27: Absolute Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

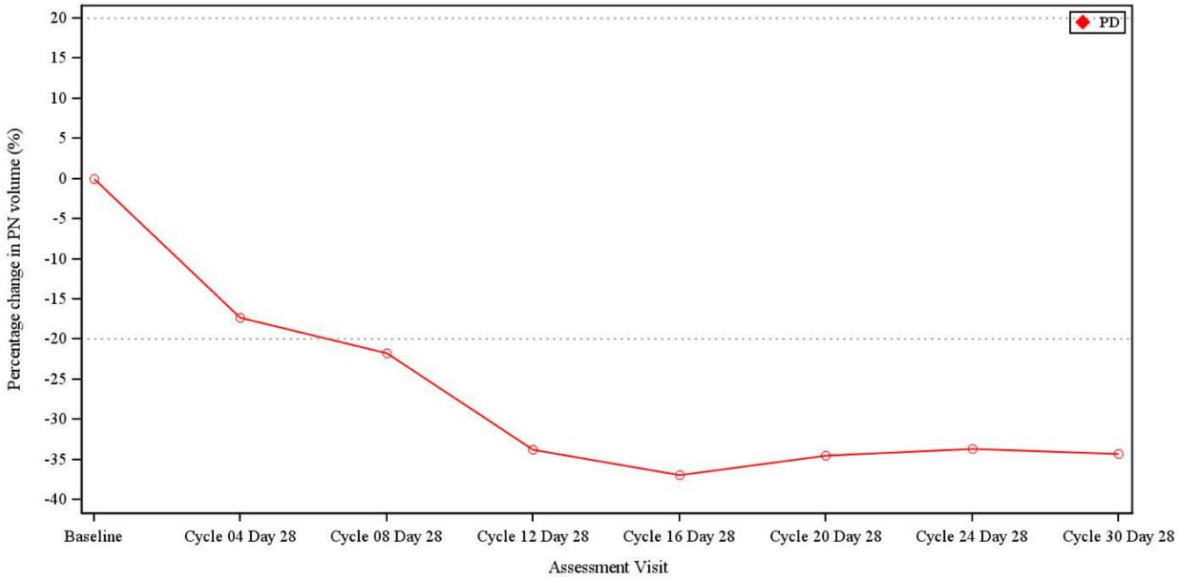


Abbildung 4-28: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

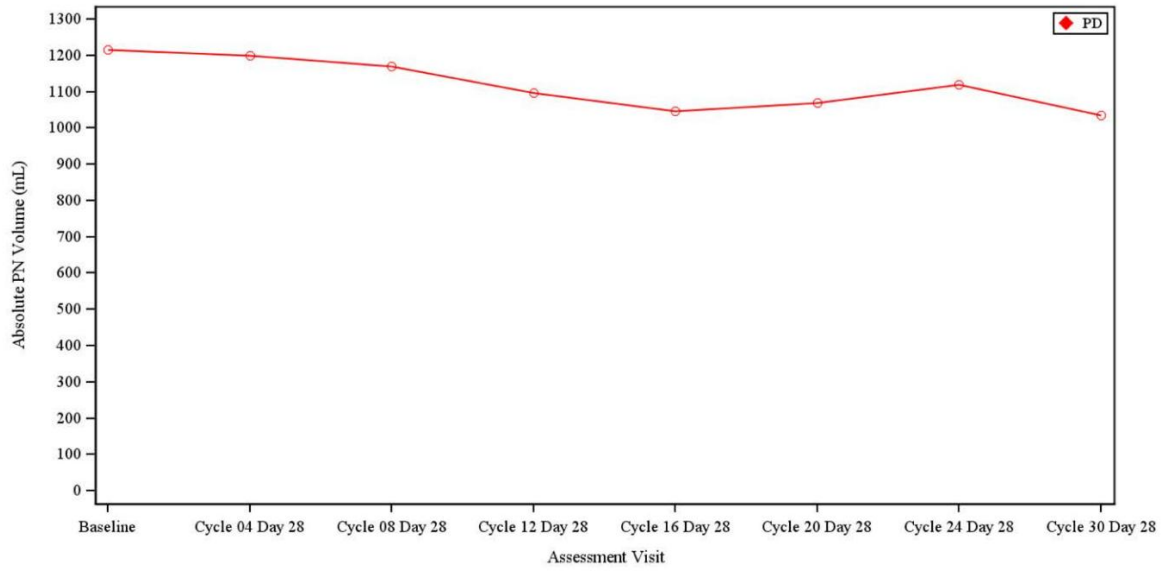


Abbildung 4-29: Absolute Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

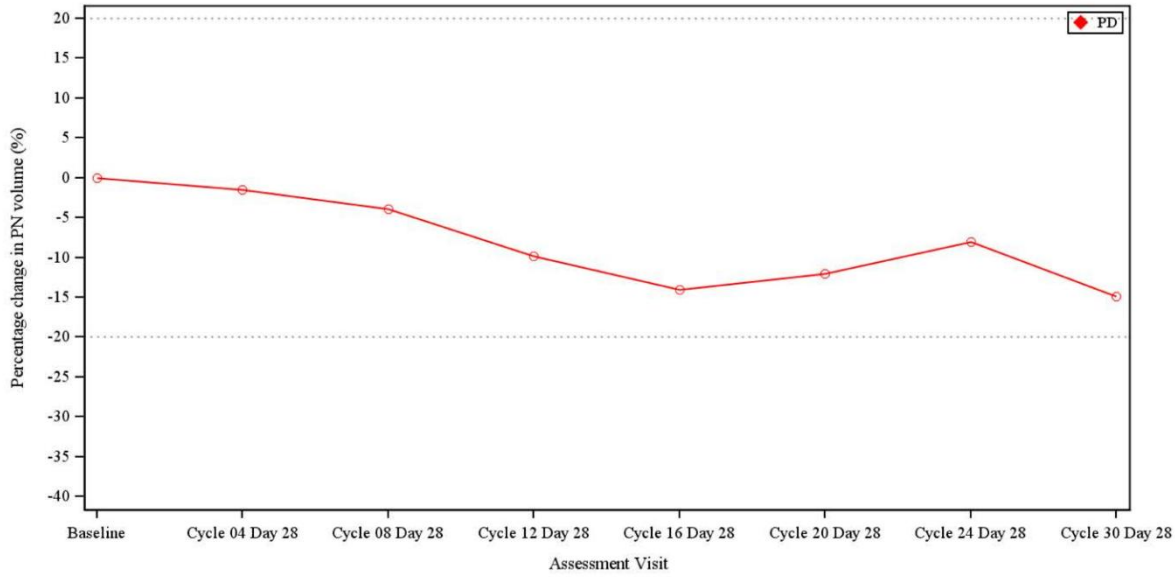


Abbildung 4-30: Prozentuale Volumenänderung der nicht-Zielläsion (individuelle Patientendaten) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion und Responderanalysen

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion der Zielläsion“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
Beste erreichte Volumenreduktion (%) – Beurteilung durch den Prüfarzt	
N*	16
Mittelwert ± s	-42,30 ± 15,954
Median	-47,30
Min–Max	-61,4–(-6,6)
Anzahl der Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patienten mit jeglicher Verringerung	100,0
Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	93,8
Patienten mit einer Verringerung ≥ 40 %	68,8
Patienten mit einer Verringerung ≥ 60 %	12,5
Patienten mit einer Verringerung ≥ 80 %	0,0
Beste erreichte Volumenreduktion (%) – Beurteilung anhand des ICR	
N*	16
Mittelwert ± s	-29,56 ± 22,619
Median	-32,40
Min–Max	-63,7–22,5
Anzahl der Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patienten mit jeglicher Verringerung	87,5
Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	68,8
Patienten mit einer Verringerung ≥ 40 %	31,3
Patienten mit einer Verringerung ≥ 60 %	6,3
Patienten mit einer Verringerung ≥ 80 %	0,0

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [109]

Die beste prozentuale Veränderung des Volumens der Zielläsion des Patienten gegenüber dem Ausgangswert betrug im Durchschnitt -42,30 % (Beurteilung durch den Prüfarzt) und -29,56 % (gemäß ICR).

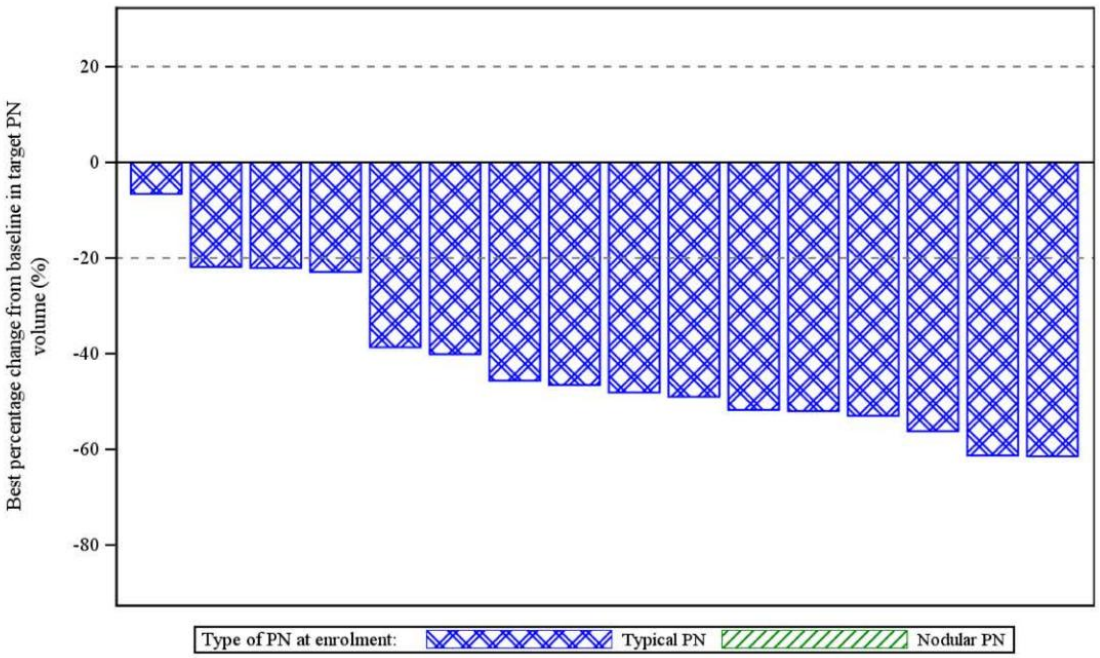


Abbildung 4-31: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des Prüfarztes) – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

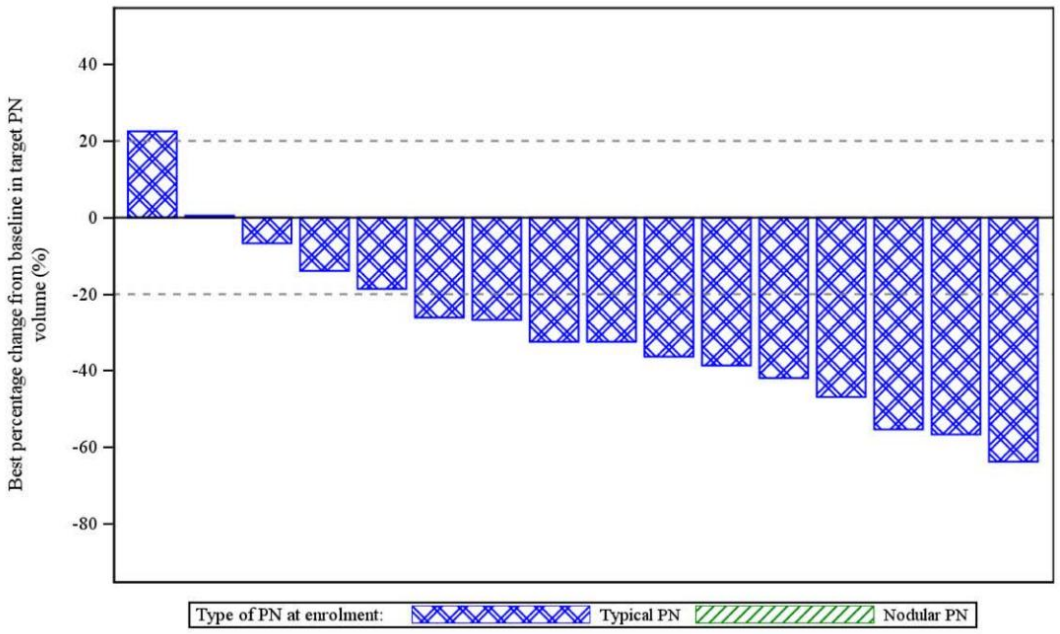


Abbildung 4-32: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des ICR) – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion der nicht-Zielläsion“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
Beste erreichte Volumenreduktion (%) – Beurteilung durch den Prüfarzt	
N*	1
Mittelwert ± s	-36,92 ± n. b.
Median	-36,92
Min–Max	-36,9–(-36,9)
Anzahl der Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patienten mit jeglicher Verringerung	100,0
Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	100,0
Patienten mit einer Verringerung ≥ 40 %	0,0
Patienten mit einer Verringerung ≥ 60 %	0,0
Patienten mit einer Verringerung ≥ 80 %	0,0
Beste erreichte Volumenreduktion (%) – Beurteilung anhand des ICR	
N*	1
Mittelwert ± s	-14,90 ± n. b.
Median	-14,90
Min–Max	-14,9–(-14,9)
Anzahl der Patienten mit einer Verringerung (%)	
Patienten mit jeglicher Verringerung	100,0
Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 %	0,0
Patienten mit einer Verringerung ≥ 40 %	0,0
Patienten mit einer Verringerung ≥ 60 %	0,0
Patienten mit einer Verringerung ≥ 80 %	0,0

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [109]

Die beste prozentuale Veränderung des Volumens der nicht-Zielläsion des Patienten gegenüber dem Ausgangswert betrug im Durchschnitt -36,92 % (Beurteilung durch den Prüfarzt) und -14,90 % (gemäß ICR). Die Anzahl der Patienten mit einer Verringerung von ≥ 20 % lag gemäß Prüfarzt bei 93,8 % und gemäß ICR bei 68,8 %.

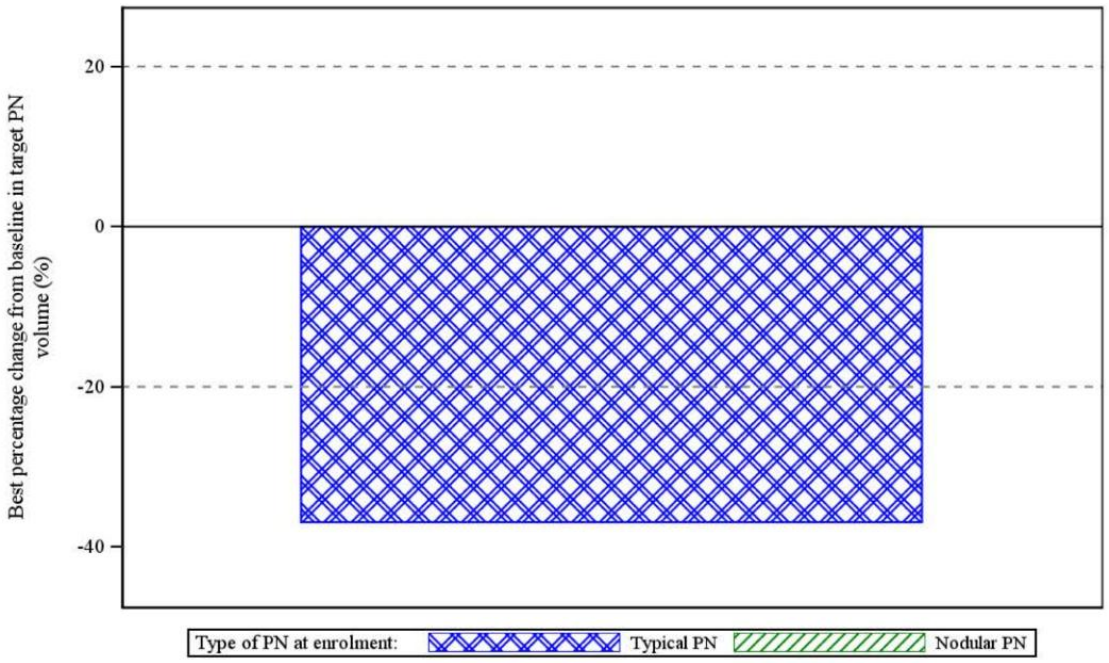


Abbildung 4-33: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der nicht-Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des Prüfarztes) – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

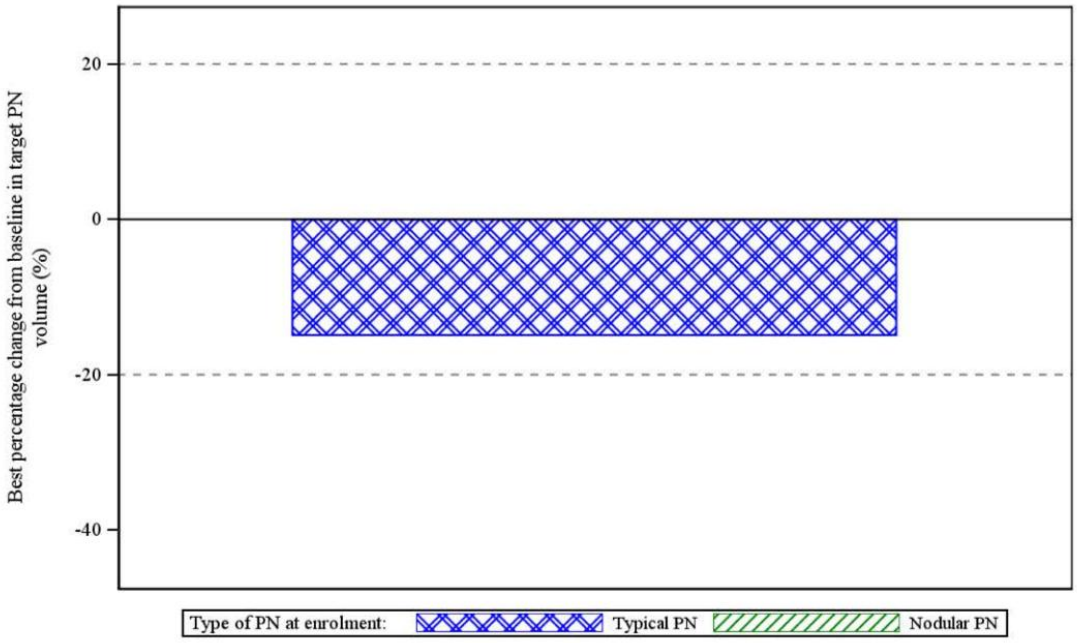


Abbildung 4-34: Waterfall-Plot zur besten prozentualen Veränderung des Tumorvolumens der nicht-Zielläsion aus der Studie **D1346C00011** (Beurteilung anhand des ICR) – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

Studie ESR-17-12847

96,7 % der Patienten zeigten eine Volumenreduktion der Ziel-PN unter Selumetinib von mindestens 20 %. Ein Krankheitsprogress wurde bei keinem Patienten beobachtet, und es kam zu keiner Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung aufgrund von Nebenwirkungen oder mangelnder Compliance [36].

Studien zur BSC: Fisher et al. (2008), Kotch et al. (2023), Nguyen et al. (2012), Nguyen et al. (2013), Well et al. (2021)

Tabelle 4-81: Wachstumsrate der PN im natürlichen Verlauf – weiter Studien mit Angaben zur Wachstumsrate – weitere Untersuchungen

Studie	Spanne der jährlichen Wachstumsraten für Kinder und Jugendliche
Fisher et al. (2008)	-0,6–63,0 %
Kotch et al. (2023)	10,8–24,0 %
Nguyen et al. (2012)	-13,4–90,0 %
Nguyen et al. (2013)	-12,9–88,1 %
Well et al. (2021)	-0,6–78,4 %

Im Rahmen der Suche nach Studien mit der Vergleichstherapie wurden Studien identifiziert, welche Wachstumsraten für PN ohne aktive medikamentöse Behandlung angeben. Es wurden hierbei solche Veröffentlichungen berücksichtigt, die entweder Daten für die Kinder ab drei Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 oder für die Wachstumsraten für einzelne Patienten berichtet werden, sodass Angaben für Patienten entnommen werden können. Die in diesen Veröffentlichungen angegebenen Wachstumsraten sind in Tabelle 4-81 zusammengefasst.

In der Studie von Fisher et al. (2008) sind PN-Wachstumsraten von 13 einzelnen Patienten angegeben, zwölf hiervon im Alter von drei bis 17 Jahren. Für diese zwölf Patienten ergibt sich eine Spanne von -0,6 % bis 63 % für die jährliche Wachstumsrate der PN.

In der Studie von Kotch et al. (2023) sind Wachstumsraten von 48 Patienten ausgewertet, die Wachstumsraten sind pro Alterskohorte bestimmt. Hieraus lässt sich aufs Jahr berechnet eine PN-Wachstumsspanne von 10,1 % bis 24,0 % entnehmen.

In der Studie von Nguyen et al. (2012) wurden 201 Patienten im Alter von 1,7 bis 63,4 Jahren retrospektiv auf PN-Wachstum untersucht. Nicht alle dieser Patienten hatten PN. Aus den in der Supplementary Information gelisteten patienten-individuellen Daten, lässt sich für Patienten im Alter von drei bis 17 Jahren und PN eine jährliche Wachstumsrate von -13,4 % bis 90 % entnehmen.

In der Studie von Nguyen et al. (2013) waren Patienten im Alter von 3,2 bis 64,2 Jahren eingeschlossen, es wird jedoch für jeden Patienten das jeweilige Alter und die jährliche Wachstumsrate angegeben, sodass die Spanne des jährlichen Wachstums für Patienten im Alter von drei bis 17 Jahren -12,9 % bis 88,1 % beträgt.

In der Studie von Well et al. (2021) liegen Auswertungen der Wachstumsraten der PN für Kinder und Jugendliche separat vor. Eine Limitation der Übertragbarkeit dieser Studie ist, dass hierbei eine Unterscheidung der Patienten nach ihrem Genotyp erfolgte. Informationen zum Genotyp waren in der pivotalen Studie SPRINT nicht erhoben. Das Fazit der Publikation von Well et al. (2021) spricht jedoch dafür, dass die Patienten mit tumorassoziierter Morbidität möglicherweise diejenigen sind, die größere Gen-Deletionen aufweisen. Nichtsdestotrotz ist in Tabelle 4-81 die Spanne der Wachstumsraten der Kontrollgruppe sowie auch der Patienten mit größeren Deletionen des NF1 Gens angegeben. Die jährliche Wachstumsrate der Kontrollgruppe ohne große Deletionen ist als -0,6 % bis 3,7 % angegeben und für die Patientengruppe mit großen Gen-Deletionen als 12,2 % bis 78,4 %. Insgesamt reicht die Spanne von -0,6 % bis +78,4 % jährlichem Wachstum, wobei davon auszugehen ist, dass Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib mit starker Morbidität der PN eher im oberen Bereich dieser Spanne anzusiedeln sind.

Die Publikationen beschreiben für einen Großteil der pädiatrischen Population positive Wachstumsraten der PN im Verlauf der Erkrankung. Negative Wachstumsraten (Schrumpfen) treten hingegen nur sehr selten auf. Diese Beobachtung zur Wachstumstendenz der PN entspricht der Meinung der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung, was der G-BA in den Tragenden Gründen zum Verfahren 2023-07-01-D-959 bestätigt [8].

Unter der Behandlung mit Selumetinib in der Studie **SPRINT** konnte eine mediane Volumenreduktion der Ziel-PN zu jeder Visite von mindestens 20 % erreicht werden. Auch in der Studie **D1346C00013** wurde über alle Zeitpunkte bzw. Visiten hinweg eine Verringerung des mittleren PN-Zielvolumens beobachtet (Zyklus 5: -12,84 %; Zyklus 9: -12,13 %). In der Studie **D1346C00011** konnte bis einschließlich Zyklus 30 sowohl auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt als auch bei Beurteilung durch das ICR über Visiten hinweg eine Verringerung des mittleren PN-Zielvolumens beobachtet werden. In der Studie **ESR-17-12847** zeigten 96,7 % der Patienten eine Volumenreduktion der Ziel-PN von mindestens 20 %. Ein Krankheitsprogress wurde bei keinem Patienten beobachtet.

Die Behandlung mit Selumetinib kann somit nicht nur das im natürlichen Verlauf unter BSC auftretende weitere Wachstum der PN aufhalten oder reduzieren, sondern die Tendenz umkehren und so eine Volumenverringerung der PN bewirken.

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

Auf eine Metaanalyse wurde verzichtet, da die einarmigen Studien jeweils eigenständige Erkenntnisse liefern, die im jeweiligen Kontext bewertet wurden. Zudem ist die Teilnehmerzahl in den einzelnen Studien gering, was die Aussagekraft einer aggregierten Analyse einschränken würde. Stattdessen wurde eine qualitative Gegenüberstellung gewählt, um Wirksamkeit und Sicherheit differenziert und nachvollziehbar darzustellen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.2 Endpunkt: Ansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-82: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase II, Stratum 1)	In der Studie **SPRINT** wurde das Ansprechen anhand von volumetrischen MRT-Scans, welche mittels einer automatisierten Methode zentral am NCI-POB ausgewertet wurden, bewertet. Das Volumen der Zielläsion wurde anhand der ReiNS-Kriterien evaluiert [51] und bezüglich des Ansprechens wie folgt definiert: • Vollständiges Ansprechen (CR): Vollständige Rückbildung der Zielläsion. • Partielles Ansprechen (PR): Verringerung des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline. Die PR wird beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und wird bestätigt, wenn die PR bis zur nächsten Untersuchung innerhalb von drei bis sechs Monaten bestehen bleibt. • Stabile Erkrankung (SD): Keine bis geringe Volumenänderung (< 20 %-ige Zunahme oder < 20 %-ige Abnahme des Volumens der Zielläsion) • Krankheitsprogression (PD): Zunahme des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Ansprechens. Die objektive Ansprechrate (ORR) war in der Studie **SPRINT** definiert als der prozentuale Anteil an Patienten mit CR oder PR, basierend auf Patienten, die mindesten eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Es wurden hierbei Daten bis zur Krankheitsprogression oder in Abwesenheit einer Krankheitsprogression bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung einbezogen. Zudem wurde das beste objektive Ansprechen (BOR), vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder, in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung für alle Patienten bestimmt. Die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) war definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor einem neuen Behandlungszyklus, bei dem ein vollständiges Ansprechen oder ein unbestätigtes partielles Ansprechen festgestellt wurde (sofern dieses im Nachgang bestätigt wurde). Hierbei soll die entsprechende MRT-Untersuchung mit der MRT-Untersuchung übereinstimmen, welche den unten beschriebenen Beginn der Dauer des Ansprechens definiert. Die Bestimmung der TTR beruhte stets auf den geplanten MRT-Untersuchungen zu Beginn eines neuen Behandlungszyklus. Es wurden Patienten mit CR oder PR in die Berechnung der TTR einbezogen. Die Dauer des Ansprechens (DOR) war definiert als die Zeit von der ersten MRT-Untersuchung vor Beginn eines Behandlungszyklus, bei der ein Tumoransprechen festgestellt (und im Nachgang bestätigt) wurde, bis zu der MRT-Untersuchung, bei der eine Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache festgestellt wurde. Das Ende der DOR fällt mit der MRT-Untersuchung der Krankheitsprogression oder des Todes jeglicher Ursache zusammen. Erhebung Die Größe der Zielläsion wurde zu Baseline und jeweils vor dem fünf., neun., 13., 17., 21., und 25. Behandlungszyklus sowie im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus bestimmt. Auswertung Für die Endpunktkomponenten ORR und BOR wurden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der FAS-Population dargestellt.

	Für die Endpunktkomponenten TTR und DOR wurden jeweils die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie die Zeit bis zum Ereignis auf Basis der FAS-Population dargestellt.
D1346C00013	In der Studie **D1346C00013** wurde das Ansprechen anhand eines unabhängigen zentralen Reviews per ReiNS-Kriterien unter Verwendung von volumetrischen MRT-Scans erhoben und bestimmt [51]. Das Ansprechen war wie folgt definiert: • Vollständiges Ansprechen (CR): Vollständige Rückbildung der Zielläsion. • Partielles Ansprechen (PR): Verringerung des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline. Die PR wird beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und wird bestätigt, wenn die PR bis zur nächsten Untersuchung innerhalb von drei Monate bis sechs Monaten bestehen bleibt. • Stabile Erkrankung (SD): Keine bis geringe Volumenänderung (< 20 %-ige Zunahme oder < 20 %-ige Abnahme des Volumens der Zielläsion), die damit einhergehend nicht für eine PR oder PD qualifiziert. • Krankheitsprogression (PD): Zunahme des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Ansprechens einer PR. Das Auftreten einer neuen PN (mit Ausnahme neuer diskreter subkutaner Neurofibrome) oder eine eindeutige Progression einer bestehenden Nicht-Ziel-PN wird ebenfalls als PD angesehen. Die objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als der Anteil an Patienten, die eine CR oder bestätigte PR anhand des ICR gemäß ReiNS-Kriterien aufweisen. Das beste objektive Ansprechen (BOR) wurde vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung in Abwesenheit einer Krankheitsprogression bestimmt. Die Dauer des Ansprechens (DOR) war definiert als die Zeit des ersten dokumentierten Ansprechens (welches nachfolgend bestätigt wurde) bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, bestimmt anhand eines unabhängigen zentralen Reviews mittels ReiNS-Kriterien. Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden als auswertbar für das Ansprechen betrachtet. Die Independent Review Committee (IRC)-Charta beschreibt die unabhängige Überprüfung und definiert die Prozesse, Rollen und Verantwortlichkeiten von AstraZeneca sowie des zentralen Anbieters der Bildgebung. Erhebung Die Größe der Zielläsion wurde zu Baseline und jeweils vor dem 5., 9., 13., 17., 21., und 25. Behandlungszyklus sowie im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus bestimmt. Auswertung Für die Endpunktkomponenten ORR und BOR werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population dargestellt. Für die Endpunktkomponente DOR wird jeweils die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie die Zeit bis zum Ereignis auf Basis der *Safety*-Population dargestellt.
D1346C00011	In der Studie **D1346C00011** wurde das Ansprechen anhand eines unabhängigen zentralen Reviews per ReiNS-Kriterien unter Verwendung von volumetrischen MRT-Scans erhoben und bestimmt [51]. Das Ansprechen war wie folgt definiert: • Vollständiges Ansprechen (CR): Vollständige Rückbildung der Zielläsion. • Partielles Ansprechen (PR): Verringerung des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline. Die PR wird beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und wird bestätigt, wenn die PR bis zur nächsten Untersuchung innerhalb von drei Monate bis sechs Monaten bestehen bleibt. • Stabile Erkrankung (SD): Keine bis geringe Volumenänderung (< 20 %-ige Zunahme oder < 20 %-ige Abnahme des Volumens der Zielläsion), die damit

einhergehend nicht für eine PR oder PD qualifiziert.

- Krankheitsprogression (PD): Zunahme des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Ansprechens einer PR. Das Auftreten einer neuen PN (mit Ausnahme neuer diskreter subkutaner Neurofibrome) oder eine eindeutige Progression einer bestehenden Nicht-Ziel-PN wird ebenfalls als PD angesehen.

Die objektive Ansprechrate (ORR) ist definiert als der Anteil an Patienten, die eine CR oder bestätigte PR anhand des ICR gemäß ReiNS-Kriterien aufweisen.

Das beste objektive Ansprechen (BOR) wurde vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung in Abwesenheit einer Krankheitsprogression bestimmt.

Die Dauer des Ansprechens (DOR) war definiert als die Zeit des ersten dokumentierten Ansprechens (welches nachfolgend bestätigt wurde) bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, bestimmt anhand eines ICR mittels ReiNS-Kriterien.

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

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

Erhebung

Die Beurteilung des Tumorvolumens wurde bei Screening und alle vier Zyklen (16 ± 1 Woche) bis zum Ende des Zyklus 24 durchgeführt (d. h. am Ende der Zyklen vier, acht, zwölf, 16, 20 und 24). Ab dem Ende von Zyklus 24 werden alle sechs Zyklen (24 ±1 Woche) Tumorbeurteilungen durchgeführt, solange der Patient die Studienbehandlung erhält oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abbrachen, werden die Tumorbeurteilungen noch etwa ein Jahr lang durchgeführt, sofern dies klinisch sinnvoll ist. Das Untersuchungsintervall sollte weiterhin dem regulären Untersuchungsintervall entsprechen.

Auswertung

Für die Endpunktkomponenten ORR und BOR werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population dargestellt.

Für die Endpunktkomponente DOR wird jeweils die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie die Zeit bis zum Ereignis auf Basis der *Safety*-Population dargestellt.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [11, 40, 41]

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Studien **SPRINT, D1346C00013 und D1346C00011** handelt es sich um einarmige Studien. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das Ansprechen wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des Ansprechens erfolgte in allen Studien mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Ansprechen wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Objektive Ansprechrate und bestes objektives Ansprechen

Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ – NCI-POB-Analyse aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase-II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**
Objektive Ansprechrate (ORR)	
Ereignisse – n/N (%[a]) [95 %-KI[b]] Patienten mit CR oder bestätigtem[c] PR (REiNS)	 34/50 (68,0) [53,3; 80,5]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
SPRINT **Phase-II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**
Bestes objektives Ansprechen (BOR)	
Ereignisse – n/N (%[a])	
Patienten mit CR	0/50 (0,0)
Patienten mit bestätigtem PR	34/50 (68,0)
Patienten mit unbestätigtem PR	3/50 (6,0)
Patienten mit SD	11/50 (22,0)
Patienten mit PD	0/50 (0,0)
ReiNS Progression	0/50 (0,0)
Tod	0/50 (0,0)
Nicht beurteilbar	2/50 (4,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Prozentangaben beziehen sich auf das FAS. b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet. c: Das PR gilt beim ersten Auftreten als unbestätigt, bei erneuter Beobachtung nach 3–6 Monaten als bestätigt. Quelle: [111]	

In der Studie **SPRINT** wurde zum Datenschnitt vom 31. März 2021 auf Basis der Analyse des NCI-POB bei 68,0 % (34/50) der Studienteilnehmern ein objektives Ansprechen festgestellt.

Alle Patienten mit einer ORR wiesen als BOR ein bestätigtes partielles Ansprechen während der Behandlung mit Selumetinib auf. Ein unbestätigtes PR konnte bei 6,0 % (3/50) sowie eine stabile Erkrankung bei 22,0 % (11/50) der Patienten als BOR unter der Behandlung mit Selumetinib festgestellt werden. Eine Krankheitsprogression als BOR konnte unter den Studienteilnehmern nicht beobachtet werden. Insgesamt zwei Patienten (4,0 %) waren hinsichtlich des Tumoransprechens nicht beurteilbar. Dies war der Fall, wenn bei der MRT-Analyse zu Baseline mehrere partielle PN-Volumen vorhanden waren, welche in den darauffolgenden MRT-Analysen nicht eindeutig zugeordnet werden konnten.

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ – NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)	
Ereignisse – n/N (%)	
Tumoransprechen[a]	34/50 (68,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**
Beobachtungsdauer, Zyklen	
Median	8,0
Min–Max	4,0–42,0
Mediane Zeit bis zum Ansprechen, Zyklen [95 %-KI[b]]	8,0 [4,0; 8,0]
Patienten ohne Ansprechen, %[c] [95 %-KI[b]]	
Zyklus 5	58,8 [40,6; 73,2]
Zyklus 9	29,4 [15,4; 44,9]
Zyklus 13	5,9 [1,1; 17,2]
Zyklus 17	5,9 [1,1; 17,2]
Zyklus 21	2,9 [0,2; 13,0]
Zyklus 25	2,9 [0,2; 13,0]
Zyklus 29	2,9 [0,2; 13,0]
Zyklus 33	2,9 [0,2; 13,0]
Zyklus 37	2,9 [0,2; 13,0]
Zyklus 41	2,9 [0,2; 13,0]
Zyklus 45	0,0 [n. e.; n. e.]
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (PR) gemäß REiNS-Kriterien. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen. c: Prozentangaben beziehen sich auf Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen. Quelle: [111]	

Für den Endpunkt Zeit bis zum Ansprechen wurden ausschließlich Patienten mit einem vollständigen Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellem Ansprechen (PR) berücksichtigt.

Zum vorliegenden Datenschnitt vom 31. März 2021 betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 8,0 Zyklen, mit einer Spanne von 4,0–8,0 Behandlungszyklen. Bis Zyklus fünf zeigten 58,8 % der Patienten mit Tumoransprechen im Studienverlauf noch keine bestätigte PR. Zum Zyklus neun betrug dieser Anteil nur noch 29,4 % und nahm im Verlauf weiter ab (ab Zyklus 13: 5,9 % und ab Zyklus 21: 2,9 %). Zu Beginn des Zyklus 45 war das Ansprechen bei allen Patienten erfolgt, welche im Studienverlauf auf die Behandlung mit Selumetinib angesprochen haben. Folglich wies die Mehrheit der Patienten bereits mit Zyklus neun ein Ansprechen auf.

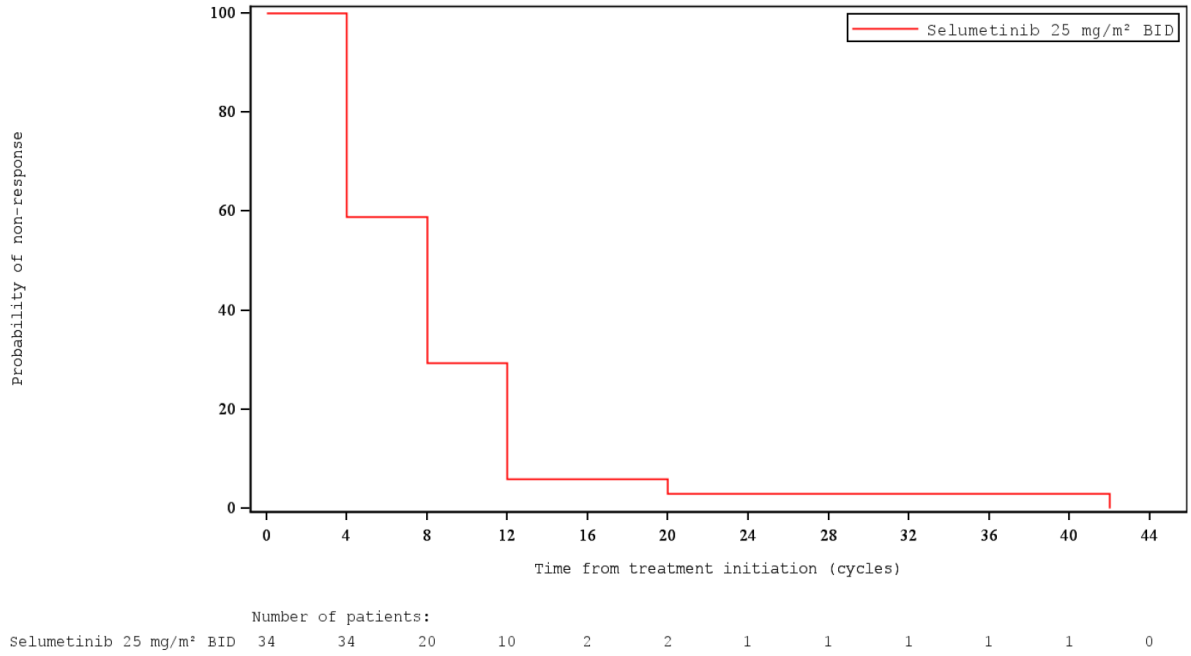


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum Ansprechen (TTR) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ – NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**
Dauer des Ansprechens (DOR)	
Ereignisse – n/N (%)	
Tumoransprechen[a]	34/50 (68,0)
Patienten mit Tumoransprechen und anschließender Progression (oder Tod)	8/34 (23,5)
Dauer des Ansprechens, ab Zeitpunkt des Tumoansprechens	
25. Perzentil	44,0
Median, Zyklen [95 %-KI[b]]	n. e.
75. Perzentil	n. e.
Min–Max	8,0–64,0
Patienten mit anhaltendem Ansprechen, %[c] [95 %-KI[b]] – Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode	
≥ 4 Zyklen [95 %-KI]	100,0 [n. e.; n. e.]
≥ 8 Zyklen [95 %-KI]	100,0 [n. e.; n. e.]

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**
≥ 12 Zyklen [95 %-KI]	100,0 [n. e.; n. e.]
≥ 16 Zyklen [95 %-KI]	96,8 [79,2; 99,5]
≥ 20 Zyklen [95 %-KI]	90,3 [72,9; 96,8]
≥ 24 Zyklen [95 %-KI]	90,3 [72,9; 96,8]
≥ 28 Zyklen [95 %-KI]	90,3 [72,9; 96,8]
≥ 32 Zyklen [95 %-KI]	86,6 [67,9; 94,8]
≥ 36 Zyklen [95 %-KI]	86,6 [67,9; 94,8]
≥ 40 Zyklen [95 %-KI]	78,3 [57,6; 89,7]
≥ 44 Zyklen [95 %-KI]	69,6 [47,9; 83,7]
≥ 48 Zyklen [95 %-KI]	69,6 [47,9; 83,7]
≥ 52 Zyklen [95 %-KI]	69,6 [47,9; 83,7]
≥ 56 Zyklen [95 %-KI]	69,6 [47,9; 83,7]
≥ 60 Zyklen [95 %-KI]	69,6 [47,9; 83,7]
≥ 64 Zyklen [95 %-KI]	69,6 [47,9; 83,7]
≥ 68 Zyklen [95 %-KI]	0,0 [n. e.; n. e.]
Anzahl Patienten mit anhaltendem Ansprechen, n/N, (%[c])	
≥ 4 Zyklen	34 (100,0)
≥ 8 Zyklen	34 (100,0)
≥ 12 Zyklen	31 (91,2)
≥ 16 Zyklen	31 (91,2)
≥ 20 Zyklen	27 (79,4)
≥ 24 Zyklen	26 (76,5)
≥ 28 Zyklen	25 (73,5)
≥ 32 Zyklen	24 (70,6)
≥ 36 Zyklen	21 (61,8)
≥ 40 Zyklen	21 (61,8)
≥ 44 Zyklen	18 (52,9)
≥ 48 Zyklen	14 (41,2)
≥ 52 Zyklen	11 (32,4)
≥ 56 Zyklen	6 (17,6)
≥ 60 Zyklen	2 (5,9)
≥ 64 Zyklen	1 (2,9)
≥ 68 Zyklen	0 (0,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (PR) gemäß REiNS-Kriterien.

b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen.

c: Prozentangaben beziehen sich auf Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen.

Quelle: [111]

Von den 34 Patienten mit einer CR oder bestätigten PR erfuhren 23,5 % eine Krankheitsprogression zum Datenschnitt vom 31. März 2021. Die mediane Dauer des Ansprechens konnte mittels Kaplan-Meier Methode auf Basis der geringen Ereigniszahlen nicht geschätzt werden. Die DOR betrug jedoch mindestens 8,0 bzw. maximal 64,0 Zyklen. Damit erhöhte sich die maximale Dauer des Ansprechens im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt (32,0 Zyklen) deutlich.

Die mittels Kaplan Meier-Methode geschätzte Wahrscheinlichkeit, dass das Ansprechen 12 Zyklen nach Beginn des Ansprechens andauerte, betrug zum aktuellen Datenschnitt 100,0 %. Nach 36 Zyklen lag der Anteil sogar immer noch bei über 85,0 % und nach 48 Zyklen bei 69,9 %.

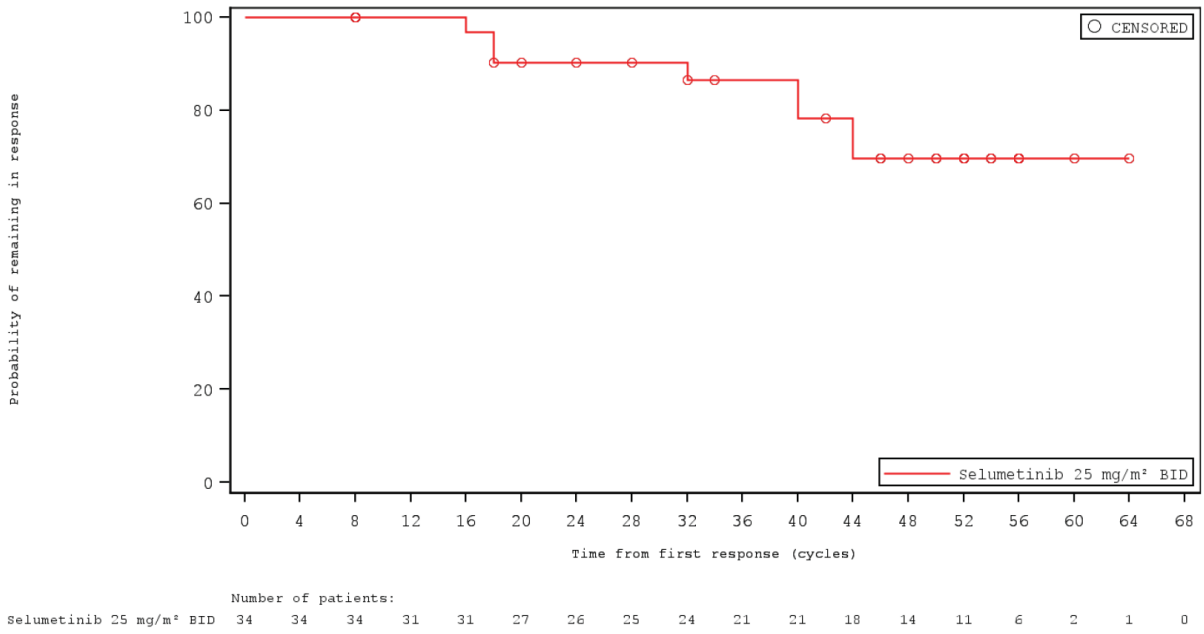


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

Studie D1346C00013

Objektive Ansprechrate und bestes objektives Ansprechen

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ – ICR-Analyse aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
D1346C00013 **Datenschnitt: 23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**
Objektive Ansprechrate (ORR)	
Ereignisse – n/N (%[a]) Patienten mit CR oder bestätigtem[b] PR (REiNS)	 6/12 (50,0)
Bestes objektives Ansprechen (BOR)	
Ereignisse – n/N (%[a]) Patienten mit CR Patienten mit bestätigtem PR Patienten mit unbestätigtem PR Patienten mit SD Patienten mit PD REiNS Progression Tod Nicht beurteilbar	 0/12 (0,0) 6/12 (50,0) 1/12 (8,3) 3/12 (25,0) 2/12 (16,7) 2/12 (16,7) 0/12 (0,0) 0/12 (0,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
a: Prozentangaben beziehen sich auf die Safety-Population.
b: Das PR gilt beim ersten Auftreten als unbestätigt, bei erneuter Beobachtung nach 3–6 Monaten als bestätigt.
Quelle: [105]

In der Studie **D1346C00013** waren alle eingeschlossenen Patienten hinsichtlich des Ansprechens beurteilbar. Von den 50,0 % (6/12) mit einem objektiven Ansprechen zeigten alle sechs Patienten ein bestätigtes PR als bestes Ansprechen. Eine stabile Erkrankung (SD) konnte bei drei Studienteilnehmern (25,0 %) festgestellt werden. Bei einem weiteren Patienten (8,3 %) lag ein unbestätigtes PR vor, welches im weiteren Studienverlauf noch nicht bestätigt wurde bzw. werden konnte. Eine Krankheitsprogression gemäß REiNS-Kriterien konnte bei 16,7 % (2/12) der Patienten beobachtet werden, welche bei einem Patienten auf einer nicht-Zielläsion beruhte.

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-87: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ – ICR-Analyse aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**
Dauer des Ansprechens (DOR)	
Ereignisse – n/N (%)	
Tumoransprechen[a]	6/12 (50,0)
Patienten mit Tumoransprechen und anschließender Progression (oder Tod)	1/6 (16,7)
Dauer des Ansprechens, ab Zeitpunkt des Tumoansprechens	
Median, Zyklen [95 %-KI[b]]	n. b. [7,46; n. b.]
Patienten mit anhaltendem Ansprechen, % – Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode	
8 Monate	80,0
12 Monate	80,0
16 Monate	80,0
20 Monate	n. b.
24 Monate	n. b.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (PR) gemäß REiNS-Kriterien. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen. Quelle: [105]	

Von den sechs Patienten mit einem bestätigten PR erfuhren 16,7 % (1/6) eine Krankheitsprogression zum Zeitpunkt des Datenschnittes. Die mediane Dauer des Ansprechens konnte mittels Kaplan-Meier Methode auf Basis der geringen Ereigniszahlen nicht geschätzt werden.

Die nachfolgende Abbildung 4-38 stellt die individuellen Ansprechprofile der eingeschlossenen Patienten dar.

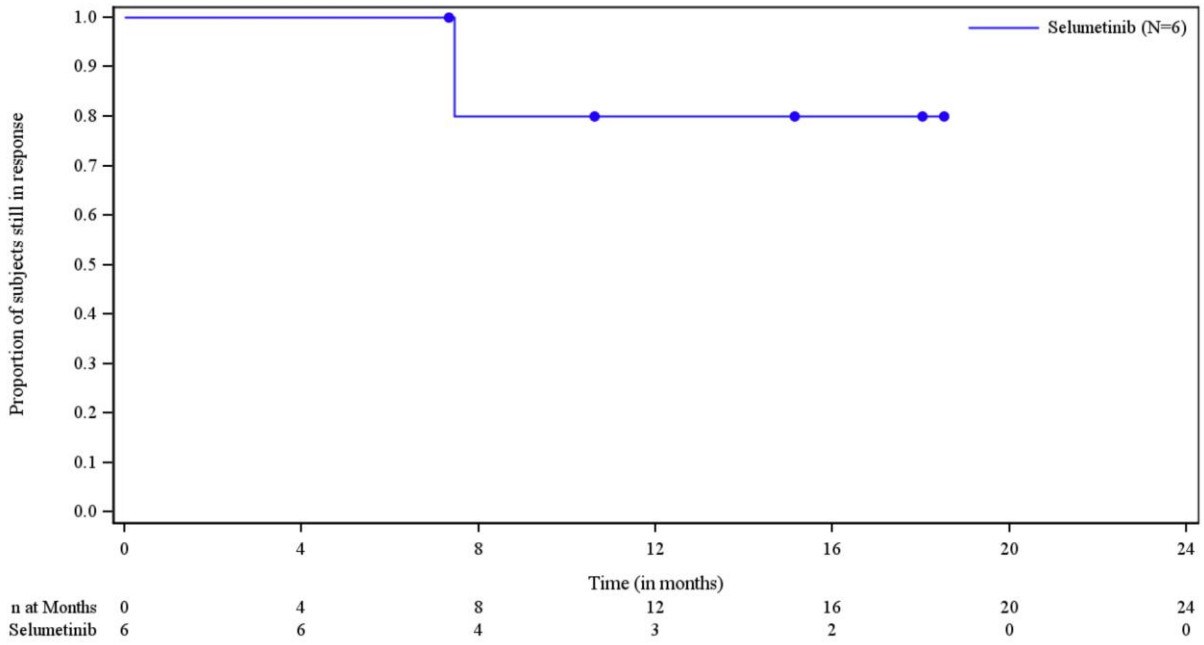


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen
Quelle: [105]

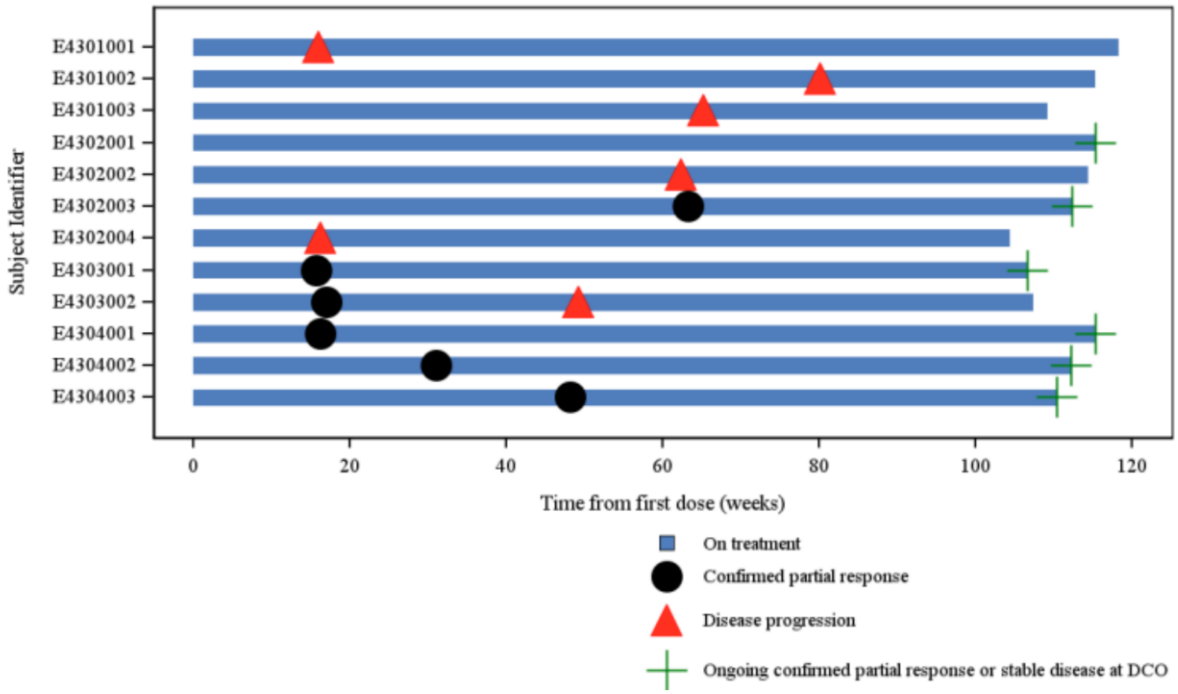


Abbildung 4-38: Swimmer-Plot zur Dauer des Ansprechens (DOR) aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen
Quelle: [105]

Studie D1346C00011

Objektive Ansprechrate und bestes objektives Ansprechen

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt	
Ereignisse – n/N (%[a]) [95 %-KI[b]] Patienten mit CR oder bestätigtem[c] PR (REiNS)	 13/16 (81,3) [54,4; 96,0]
Bestes objektives Ansprechen (BOR)	
Ereignisse – n/N (%[a]) Patienten mit CR Patienten mit bestätigtem PR Patienten mit unbestätigtem PR Patienten mit SD Patienten mit PD REiNS Progression Tod Nicht beurteilbar	 0/16 (0,0) 13/16 (81,3) 2/16 (12,5) 1/16 (6,3) 0/16 (0,0) 0/16 (0,0) 0/16 (0,0) 0/16 (0,0)
Objektive Ansprechrate (ORR) gemäß Beurteilung des ICR	
Ereignisse – n/N (%[a]) [95 %-KI[b]] Patienten mit CR oder bestätigtem[c] PR (REiNS)	 10/16 (62,5) [35,4; 84,8]
Bestes objektives Ansprechen (BOR)	
Ereignisse – n/N (%[a]) Patienten mit CR Patienten mit bestätigtem PR Patienten mit unbestätigtem PR Patienten mit SD Patienten mit PD REiNS Progression Tod Nicht beurteilbar	 0/16 (0,0) 10/16 (62,5) 1/16 (6,3) 4/16 (25,0) 1/16 (6,3) 1/16 (6,3) 0/16 (0,0) 0/16 (0,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
a: Prozentangaben beziehen sich auf die Safety-Population.
b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.
c: Das PR gilt beim ersten Auftreten als unbestätigt, bei erneuter Beobachtung nach 3–6 Monaten als bestätigt.
Quelle: [109]

In der Studie **D1346C00011** waren alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, hinsichtlich des Ansprechens beurteilbar. Von den 81,3 %

(13/16) mit einem objektiven Ansprechen gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, zeigten alle 13 Patienten ein bestätigtes PR als bestes Ansprechen. Eine stabile Erkrankung konnte bei einem Patienten (6,3 %) festgestellt werden. Bei zwei Patienten (12,5 %) lag ein unbestätigtes PR vor, welches im weiteren Studienverlauf noch nicht bestätigt wurde bzw. werden konnte. Eine Krankheitsprogression gemäß REiNS-Kriterien konnte bei keinem Patienten beobachtet werden.

Die ORR auf der Grundlage der ICR-Bewertung betrug 62,5 % (10/16). Bei allen zehn Patienten lag als BOR ein bestätigtes partielles Ansprechen vor. Ein Patient (6,3 %) erreichte ein unbestätigtes partielles Ansprechen, vier Patienten (25,0 %) erreichten eine stabile Erkrankung und ein Patient hatte als BOR eine Krankheitsprogression gemäß REiNS-Kriterien.

Zeit bis zum Ansprechen

Tabelle 4-89: Ergebnisse für den Endpunkt „Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – Beurteilung durch den Prüfarzt	
Ereignisse – n/N (%) Tumoransprechen[a]	 13/16 (81,3)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen, Zyklen [95 %-KI[b]]	3,7 [3,55; 7,39]
Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – Beurteilung anhand des ICR	
Ereignisse – n/N (%) Tumoransprechen[a]	 10/16 (62,5)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen, Zyklen [95 %-KI[b]]	8,7 [3,55; 9,30]
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (PR) gemäß REiNS-Kriterien. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen. Quelle: [109]	

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes in der Studie **D1346C00011** erreichten nach Einschätzung des Prüfarztes 13 Patienten ein bestätigtes Ansprechen. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 3,7 Monate (95 %-KI [3,55; 7,39]).

Auf der Grundlage der ICR-Bewertung erreichten zehn Patienten ein bestätigtes partielles Ansprechen, für welche die mediane Zeit bis zum Ansprechen 8,7 Monate (95 %-KI [3,55; 9,30]) betrug.

Dauer des Ansprechens

Tabelle 4-90: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Ansprechens (DOR)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung auf Basis des Prüfarztes	
Ereignisse – n/N (%)	
Tumoransprechen[a]	13/16 (81,3)
Patienten mit Tumoransprechen und anschließender Progression (oder Tod)	3/13 (23,1)
Dauer des Ansprechens, ab Zeitpunkt des Tumoansprechens	
Median, Monate [95 %-KI[b]]	n. e. [14,75; n. e.]
Patienten mit anhaltendem Ansprechen, % – Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode	
≥ 4 Monate	13 (100)
≥ 8 Monate	13 (100)
≥ 12 Monate	11 (84,6)
≥ 16 Monate	9 (69,2)
≥ 20 Monate	2 (15,4)
≥ 24 Monate	0
≥ 30 Monate	0
Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung anhand des ICR	
Ereignisse – n/N (%)	
Tumoransprechen[a]	10/16 (62,5)
Patienten mit Tumoransprechen und anschließender Progression (oder Tod)	2/10 (20,0)
Dauer des Ansprechens, ab Zeitpunkt des Tumoansprechens	
Median, Monate [95 %-KI[b]]	n. e. [11,10; n. e.]
Patienten mit anhaltendem Ansprechen, % – Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode	
≥ 4 Monate	10 (100)
≥ 8 Monate	9 (90,0)
≥ 12 Monate	7 (70,0)
≥ 16 Monate	2 (20,0)
≥ 20 Monate	1 (10,0)
≥ 24 Monate	0
≥ 30 Monate	0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (PR) gemäß REiNS-Kriterien. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patienten mit vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen. Quelle: [109]	

Von den 13 Patienten mit einem bestätigten PR gemäß der Beurteilung durch den Prüfarzt wiesen zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch alle Patienten ein Ansprechen auf. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde mittels Kaplan-Meier Methode noch nicht erreicht. Gemäß der Beurteilung durch das ICR sprachen zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch zehn Patienten auf die Behandlung mit Selumetinib an. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde mittels Kaplan-Meier Methode noch nicht erreicht.

Die nachfolgende Abbildung 4-41 und Abbildung 4-42 stellen die individuellen Ansprechprofile der eingeschlossenen Patienten dar.

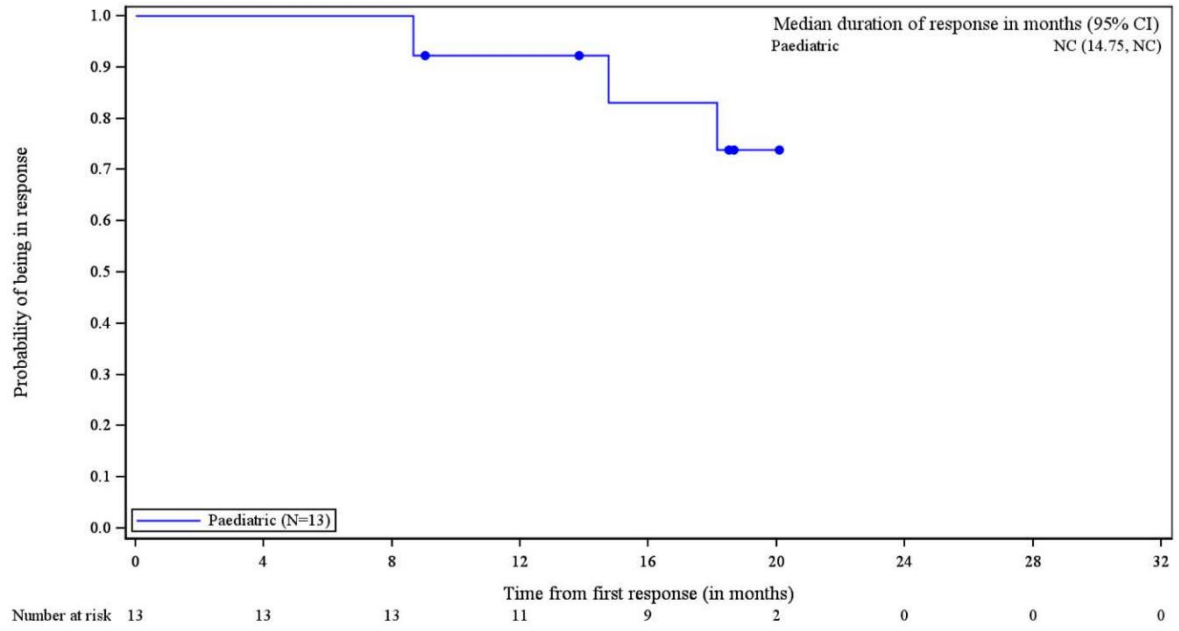


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

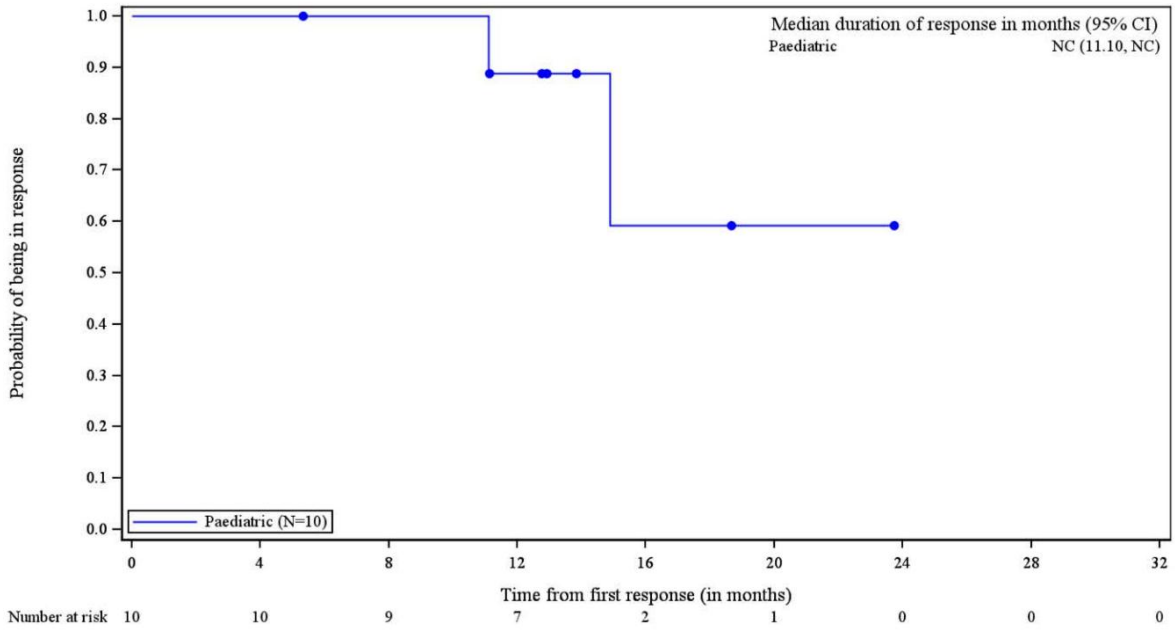


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

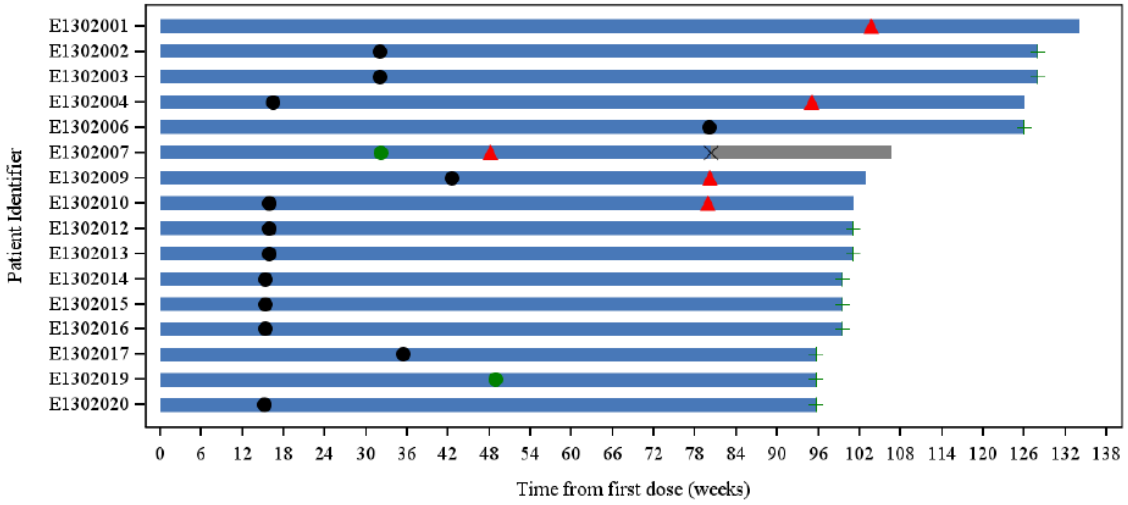


Abbildung 4-41: Swimmer-Plot zur Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung durch den Prüfarzt aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [106]

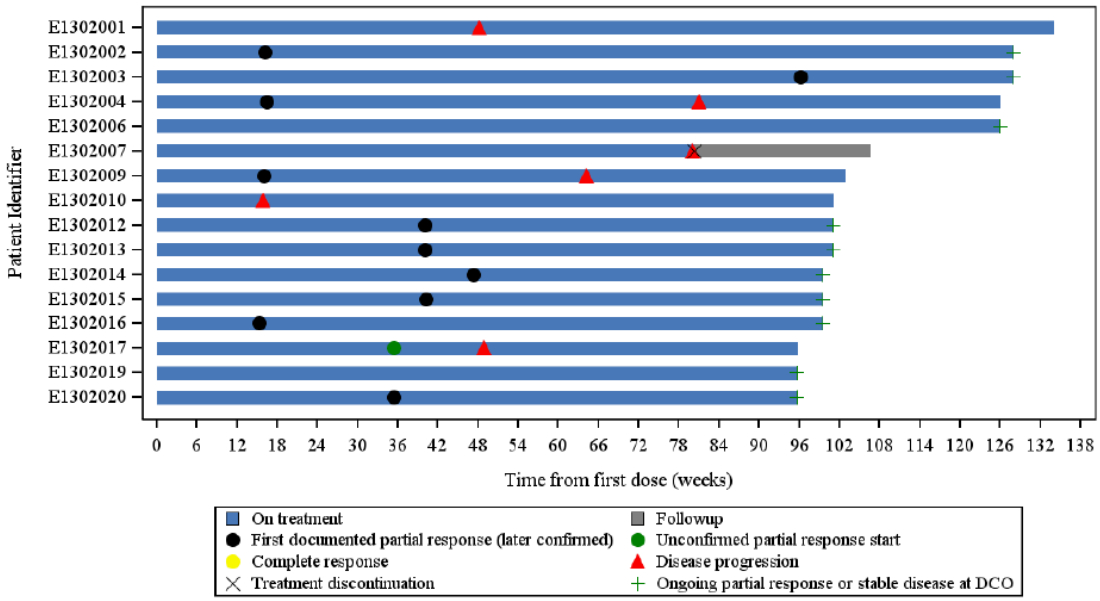


Abbildung 4-42: Swimmer-Plot zur Dauer des Ansprechens (DOR) – Beurteilung anhand des ICR aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [106]

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

Auf eine Metaanalyse wurde verzichtet, da die einarmigen Studien jeweils eigenständige Erkenntnisse liefern, die im jeweiligen Kontext bewertet wurden. Zudem ist die Teilnehmerzahl in den einzelnen Studien gering, was die Aussagekraft einer aggregierten Analyse einschränken würde. Stattdessen wurde eine qualitative Gegenüberstellung gewählt, um Wirksamkeit und Sicherheit differenziert und nachvollziehbar darzustellen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.3 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-91: Operationalisierung des Endpunkts „Progressionsfreies Überleben“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Das progressionsfreie Überleben war in der Studie **SPRINT** definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur volumetrischen MRT-Bewertung, die zentral am NCI-POB erfolgte, in der eine Progression oder der Tod jeglicher Ursache festgestellt wurde, unabhängig davon, ob Patient die Studienmedikation abbrach oder eine andere Behandlung für das PN (nach Absetzen der Studienmedikation) vor der Progression erhalten hat. Eine Krankheitsprogression wurde anhand der REiNS-Kriterien definiert als eine 20 %ige Zunahme des Volumens der Zielläsion, gemessen anhand volumetrischer MRT-Aufnahmen. Die Beurteilung, ob eine Krankheitsprogression vorlag, erfolgte zentral durch eine erfahrene Radiologin bzw. einen erfahrenen Radiologen auf Basis der MRT-Aufnahmen. Detaillierte Informationen zur volumetrischen MRT-Bestimmung finden sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1. <u>Zensierung</u> Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse weder eine Krankheitsprogression erfahren haben noch verstorben waren, wurden bei ihrer letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Wenn der Patient nach zwei oder mehr verpassten MRT-Untersuchungen eine Krankheitsprogression erfuhr oder starb, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Bewertung zensiert. Falls für einen Patienten keine auswertbaren MRT-Bewertungen oder keine Baseline-Daten vorlagen, wurde er zum ersten Tag des ersten Zyklus der Studienbehandlung zensiert, es sei denn, der Patient starb innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. <u>Erhebung</u> Eine Bewertung der Krankheitsprogression mittels volumetrischem MRT fand vor der Studie, vor Zyklus sechs und elf, nach allen weiteren sechs Zyklen (vor Zyklus 17, 23, 29 usw.) sowie bei Behandlungsende statt. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt PFS wird jeweils die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis einschließlich Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der FAS-Population dargestellt. <u>Sensitivitätsanalyse</u> Für den Datenschnitt vom 31. März 2021 kann keine Sensitivitätsanalyse anhand eines ICR dargestellt werden, da für den vorliegenden Datenschnitt vom Dienstleister PAREXEL Medical Imaging keine Scans mehr ausgewertet wurden.
D1346C00011	Das progressionsfreie Überleben war in der Studie **D1346C00011** definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur volumetrischen MRT-Bewertung, in der eine Progression (beurteilt vom Prüfarzt und ICR) oder der Tod jeglicher Ursache festgestellt wurde. Eine Krankheitsprogression wurde anhand der REiNS-Kriterien definiert als eine 20 %ige Zunahme des Volumens der Zielläsion, gemessen anhand volumetrischer MRT-Aufnahmen. Die Beurteilung, ob eine Krankheitsprogression vorlag, erfolgte durch den Prüfarzt sowie zentral durch eine erfahrene Radiologin bzw. einen erfahrenen Radiologen auf Basis der MRT-Aufnahmen. Detaillierte Informationen zur volumetrischen MRT-Bestimmung finden sich in

	Abschnitt 4.3.2.3.3.2.1. Zensierung Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse weder eine Krankheitsprogression erfahren haben noch verstorben oder Lost-to-Follow-up waren, wurden bei ihrer letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Wenn der Patient nach zwei oder mehr verpassten MRT-Untersuchungen eine Krankheitsprogression erfuhr oder starb, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Bewertung zensiert. Falls für einen Patienten keine auswertbaren MRT-Bewertungen oder keine Baseline-Daten vorlagen, wurde er zum ersten Tag des ersten Zyklus der Studienbehandlung zensiert, es sei denn, der Patient starb innerhalb der ersten zwei Behandlungszyklen. Erhebung Die Beurteilung des Tumorvolumens wurde bei Screening und alle vier Zyklen (16 ± 1 Woche) bis zum Ende des Zyklus 24 durchgeführt (d. h. am Ende der Zyklen vier, acht, zwölf, 16, 20 und 24). Ab dem Ende von Zyklus 24 werden alle sechs Zyklen (24 ±1 Woche) Tumorbeurteilungen durchgeführt, solange der Patient die Studienbehandlung erhält oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abbrachen, werden die Tumorbeurteilungen noch etwa ein Jahr lang durchgeführt, sofern dies klinisch sinnvoll ist. Das Untersuchungsintervall sollte weiterhin dem regulären Untersuchungsintervall entsprechen. Auswertung Für den Endpunkt PFS wird jeweils die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis einschließlich Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der Safety-Population dargestellt.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11, 41]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Studien **SPRINT und D1346C00011** handelt es sich um einarmige Studien. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das PFS wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des PFS erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des PFS unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Tabelle 4-92: Ergebnisse für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben (PFS)“ – NCI-POB aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS-Population** **N = 50**		
PFS anhand des NCI-POB			
Ereignisse, n/N (%)	10/50 (20,0)		
Tod	0/50 (0,0)		
Progression[a]	10/50 (20,0)		
Zensierungen, n (%)	40/50 (80,0)		
Beobachtungsdauer, Zyklen	Für PFS[b]	Zensierte Patienten[c]	Gesamt[d]
Median	33,0	48,0	45,0
Min–Max	20,0–48,0	0,0–72,0	0,0–72,0
Medianes progressionsfreies Überleben, Zyklen [95 %-KI[e]]	n. e. [n. e.; n. e.]		
Wahrscheinlichkeit kein PFS-Ereignis aufzuweisen, KM-Schätzer in % [95 %-KI[e]]			
Zyklus 4	100,0 [n. e.; n. e.]		
Zyklus 8	100,0 [n. e.; n. e.]		
Zyklus 12	100,0 [n. e.; n. e.]		
Zyklus 16	100,0 [n. e.; n. e.]		
Zyklus 24	94,9 [81,0; 98,7]		
Zyklus 30	86,0 [69,4; 93,9]		
Zyklus 36	83,0 [65,9; 92,0]		
Zyklus 42	83,0 [65,9; 92,0]		
Zyklus 48	69,7 [50,8; 82,5]		

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Progression gemäß REiNS-Kriterien.

b: berechnet als die mediane Zeit vom Beginn der Behandlung bis zur objektiven Krankheitsprogression oder dem Tod (durch jegliche Ursache bei fehlender Progression).

c: berechnet als mediane Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur Zensierung (letzte auswertbare volumetrische MRT-Bewertung vor einem neuen Zyklus, von der bekannt ist, dass es sich nicht um eine Progression handelt) – nur bei zensierten Patienten.

d: berechnet als die mediane Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Datenschnitt oder dem Abbruch der Studie (je nachdem, was früher eintrat).

e: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode.

Quelle: [111]

Zum Zeitpunkt des Datenschnittes vom 31. März 2021 wiesen insgesamt zehn Patienten (20,0 %) eine Krankheitsprogression unter Selumetinib auf. Kein Patient verstarb im Verlauf der Studie. Basierend auf den geringen Ereigniszahlen konnten das mediane PFS sowie das zugehörige KI für die NCI-POB-Analyse nicht geschätzt werden. Die mittels Kaplan Meier-Methode geschätzte Wahrscheinlichkeit, im Untersuchungszeitraum keine Krankheitsprogression zu erleiden, betrug zum zuletzt verfügbaren Zeitpunkt (Zyklus 48) insgesamt 69,7 %. Die Kaplan-Meier-Kurve zum PFS ist in Abbildung 4-43 dargestellt.

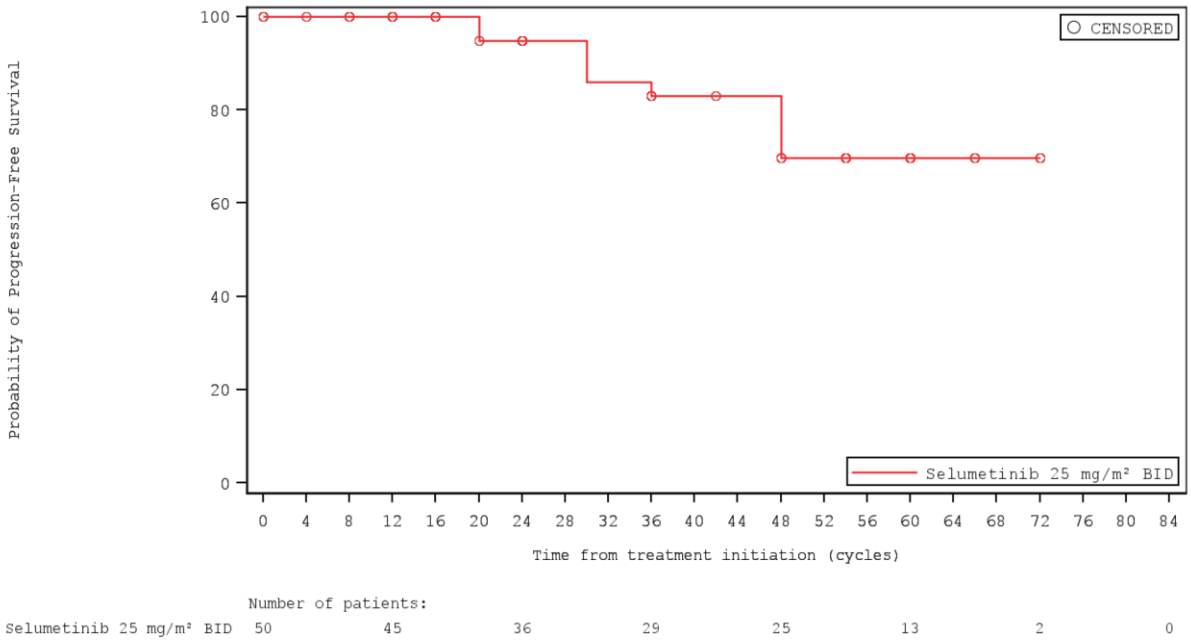


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (NCI-POB-Analyse) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

Studie D1346C00011

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt „progressionsfreies Überleben (PFS)“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
PFS beurteilt durch den Prüfarzt	
Ereignisse, n/N (%) Tod Progression[a]	5/16 (31,3) 0/16 (0,0) 5/16 (31,3)
Zensierungen, n (%)	11/16 (68,8)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**		
Beobachtungsdauer, Monate	Für PFS[b]	Zensierte Patienten[c]	Gesamt[d]
Median	18,46	22,14	22,01
Min–Max	11,10–23,89	21,98–27,43	11,10–27,43
Medianes progressionsfreies Überleben, Monate [95 %-KI[e]]	n. e. [21,91; n. e.]		
Wahrscheinlichkeit kein PFS-Ereignis aufzuweisen, KM-Schätzer in % [95 %-KI[e]]			
Zyklus 4	100,0 [n. e.; n. e.]		
Zyklus 8	100,0 [n. e.; n. e.]		
Zyklus 12	100,0 [n. e.; n. e.]		
Zyklus 16	93,75 [63,23; 99,10]		
Zyklus 20	87,50 [58,60; 96,72]		
Zyklus 24	75,00 [46,34; 89,80]		
Zyklus 30	n. e. [n. e.; n. e.]		
PFS anhand des ICR			
Ereignisse, n/N (%)	6/16 (37,5)		
Tod	0/16 (0,0)		
Progression[a]	6/16 (37,5)		
Zensierungen, n (%)	10/16 (62,5)		
Beobachtungsdauer, Monate	Für PFS[b]	Zensierte Patienten[c]	Gesamt[d]
Median	13,03	22,14	22,00
Min–Max	3,68–18,66	21,98–27,43	3,68–27,43
Medianes progressionsfreies Überleben, Monate [95 %-KI[e]]	n. e. [14,78; n. e.]		
Wahrscheinlichkeit kein PFS-Ereignis aufzuweisen, KM-Schätzer in % [95 %-KI[e]]			
Zyklus 4	93,75 [63,23; 99,10]		
Zyklus 8	93,75 [63,23; 99,10]		
Zyklus 12	93,75 [63,23; 99,10]		
Zyklus 16	81,25 [52,46; 93,54]		
Zyklus 20	75,00 [46,34; 89,80]		
Zyklus 24	62,50 [34,86; 81,09]		
Zyklus 30	n. e. [n. e.; n. e.]		

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Progression gemäß REiNS-Kriterien.

b: berechnet als die mediane Zeit vom Beginn der Behandlung bis zur objektiven Krankheitsprogression oder dem Tod (durch jegliche Ursache bei fehlender Progression).

c: berechnet als mediane Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur Zensierung (letzte auswertbare volumetrische MRT-Bewertung vor einem neuen Zyklus, von der bekannt ist, dass es sich nicht um eine Progression handelt) – nur bei zensierten Patienten.

d: berechnet als die mediane Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zum Datenschnitt oder dem Abbruch der Studie (je nachdem, was früher eintrat).

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
e: berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Quelle: [109]	

Gemäß Einschätzung des Prüfarztes hatten fünf Patienten (31,3 %) in der Studie **D1346C00011** eine Krankheitsprogression basierend auf den REiNS-Kriterien. Das mediane PFS wurde nicht erreicht. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 22,01 Monate (Spanne: 11,10 bis 27,43 Monate). Die vom Prüfarzt nach 24 Zyklen ermittelte PFS-Rate betrug 75,0 % (95% KI [46,34; 89,80]). Die Kaplan-Meier-Kurve zum PFS ist in Abbildung 4-44 dargestellt.

Auf der Grundlage der ICR-Bewertung wurde bei sechs Patienten (37,5 %) eine Krankheitsprogression gemäß der REiNS-Kriterien dokumentiert. Das mediane PFS wurde nicht erreicht. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 22,0 Monate (Spanne: 3,68 bis 27,43 Monate). Die vom ICR nach 24 Zyklen ermittelte PFS-Rate betrug 62,5 % (95% KI [34,86; 81,09]). Die Kaplan-Meier-Kurve zum PFS ist in Abbildung 4-45 dargestellt.

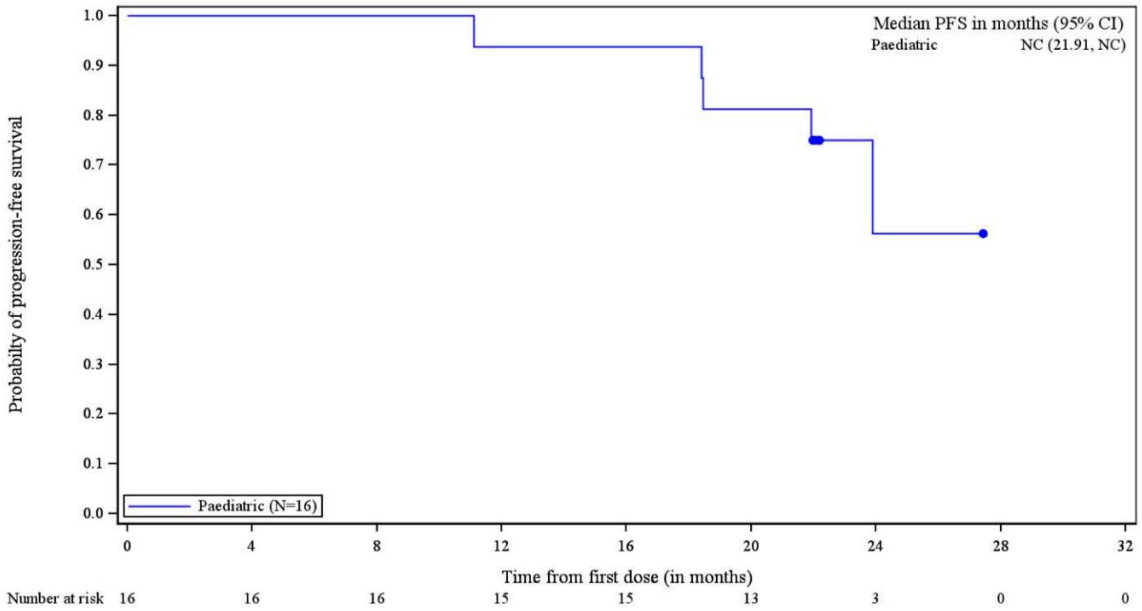


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (beurteilt durch den Prüfarzt) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

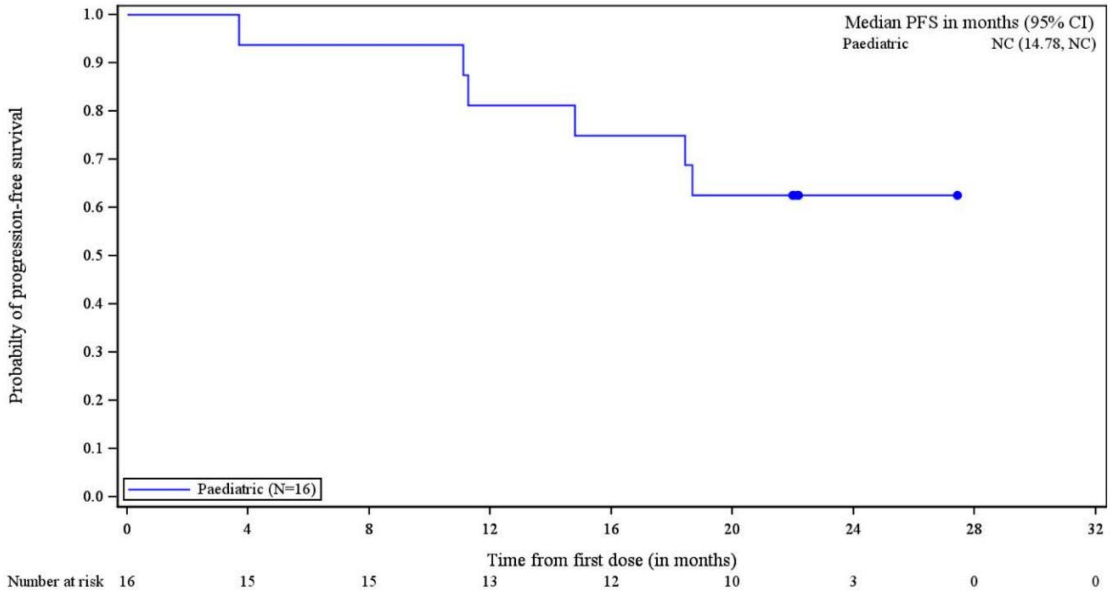


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt PFS (beurteilt anhand des ICR) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

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

Auf eine Metaanalyse wurde verzichtet, da die einarmigen Studien jeweils eigenständige Erkenntnisse liefern, die im jeweiligen Kontext bewertet wurden. Zudem ist die Teilnehmerzahl in den einzelnen Studien gering, was die Aussagekraft einer aggregierten Analyse einschränken würde. Stattdessen wurde eine qualitative Gegenüberstellung gewählt, um Wirksamkeit und Sicherheit differenziert und nachvollziehbar darzustellen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.4 Endpunkt: Schmerz: NRS-11-Schmerzskala – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-94: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz: NRS-11-Schmerzskala“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Der Endpunkt Schmerz wurde anhand der NRS-11-Schmerzskala gemessen und bewertet. Die NRS-11-Schmerzskala ist eine 11-stufige numerische Skala zur Selbsteinschätzung der Intensität der auftretenden Schmerzen [59]. Sie besteht aus einer horizontalen Linie, wobei „0“ am linken Ende der Skala „keine Schmerzen“ und „10“ am rechten Ende der Skala die „schlimmsten vorstellbaren Schmerzen“ repräsentiert. Die Patienten wurden gebeten, die Zahl von „0“ bis „10“ einzukreisen, die ihre schlimmsten Schmerzen in der letzten Woche am besten beschreibt. In der Studie **SPRINT** wurde der Schmerz anhand der NRS-11-Schmerzskala für Kinder und Jugendliche ab einem Alter von acht Jahren bestimmt (N = 34). Die primäre Kategorie zur Bewertung des NRS-11 war die Bewertung der Schmerzen eines bestimmten PN (z. B. der Zielläsion). Weiterhin wurde der Schmerz eines von den Patienten bestimmten PN, der Schmerz eines von dem Prüfarzt bestimmten PN (der Zielläsion), der Gesamttumorschmerz sowie von sonstigen Schmerzen mittels NRS-11-Schemerzskala erhoben. Einige Patienten erhielten bei der Untersuchung zu Baseline eine frühere Version der NRS-11-Schmerzskala (Version 1), welche nicht spezifisch die Schmerzen der von dem Prüfarzt gewählten Zielläsion abfragte. Stattdessen wurden, wie auch bei Patienten, die die neuere Version 2 ausfüllten, zusätzlich die Schmerzen in den Kategorien Schmerzen eines selbst-gewählten PN, Gesamttumorschmerz und Gesamtschmerz abgefragt. Somit wurden von den Patienten, die bei der Untersuchung zu Baseline die Version 1 des Fragebogens ausfüllten, nur Patienten in die primäre Analyse einbezogen, deren selbst-gewähltes PN mit dem von dem Prüfarzt bestimmten Zielläsion übereinstimmt. Dadurch konnte über alle Zeitpunkte hinweg der Schmerz desselben PN erhoben werden. Zusätzlich wird für die Patienten, welche die NRS-Schmerzskala mittels Version 1 beantwortet haben, auch die Schmerzen mit abweichender Zielläsion dargestellt. <u>Erhebung</u> Der Endpunkt NRS-11-Schmerzskala wurde zu Baseline, jeweils vor den Behandlungszyklen drei, fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Wochen sowie bei Behandlungsende erhoben. <u>Schwellenwert</u> Bei der Analyse des NRS-11 war eine Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der Skala als MID im SAP präspezifiziert. Diese klinische Relevanzschwelle ist auch in der Literatur belegt und entspricht dem Schwellenwert von 15 % gemäß Modulvorlage [60-64]. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Schmerz anhand der NRS-11 werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline inkl. Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Änderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung der Schmerzintensität auf der NRS-11-Skala mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung/Verschlechterung in der NRS-Schmerzskala im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um ≥ 2 Punkte.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: [11]

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Schmerz wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Schmerzintensität erfolgte mittels der NRS-11-Skala, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da sie standardisiert erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Die Rücklaufquoten lagen bei 58,8 % bis 76,7 % für die Beantwortung aller Fragen. Mindestens eine Frage wurde jedoch, mit Ausnahme des Zyklus 61, zu jedem Zeitpunkt von mindestens 96,7 % der Patienten beantwortet (Tabelle 4-95). Zu Zyklus 61 war die Visite nur notwendig, wenn diese klinisch indiziert war. Folglich war auch kein hoher Rücklauf zu dieser Visite erwartbar, sodass insgesamt nur drei Patienten an der Beantwortung des Fragebogens teilnahmen. Die zu Baseline niedrigen Rücklaufquoten in Bezug auf alle beantworteten Fragen sind dadurch bedingt, dass einige Patienten bei der Untersuchung zu Baseline eine frühere Version der NRS-11-Schmerzskala (Version 1) erhielten, welche nicht spezifisch die Schmerzen der von dem Prüfarzt gewählten Zielläsion abfragte. Stattdessen wurden, wie auch bei Patienten, die eine neuere Version (Version 2) ausfüllten, zusätzlich die Schmerzen in den Kategorien „Schmerzen eines selbstgewählten PN“, „Gesamttumorschmerz“ und „Gesamtschmerz“ abgefragt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schmerz gemessen mittels der NRS-11-Schmerzskala wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-95: Rücklaufquoten für die „NRS-11-Schmerzskala“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34[a]**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
NRS-11			
Baseline	34	20 (58,8)	33 (97,1)
Zyklus 3	32	22 (68,8)	31 (96,9)
Zyklus 5	32	21 (65,6)	31 (96,9)
Zyklus 9	30	23 (76,7)	29 (96,7)
Zyklus 13	30	20 (66,7)	29 (96,7)
Zyklus 25	23	15 (65,2)	23 (100,0)
Zyklus 37	20	15 (75,0)	20 (100,0)
Zylkus 49	19	13 (68,4)	19 (100,0)
Zyklus 61[a]	16	0 (0,0)	3 (18,8)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Patienten mit erwarteter Antwort.

a: Die Visite zu Zyklus 61 war nur notwendig, wenn diese klinisch angezeigt war. Folglich kamen nur drei Patienten zur Visite, sodass diese Angaben nur ergänzend dargestellt werden.

Quelle: [111]

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber Baseline

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: NRS-11-Schmerzskala“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Schmerz eines vom Patienten bestimmten PN		
Baseline	33 3,39 ± 3,181 3,00 0,0–10,0	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 3	31 1,71 ± 2,053 1,00 0,0–8,0	31 -1,84 ± 2,782 -1,00 -9,0–3,0
Zyklus 5	31 1,42 ± 1,979 1,00 0,0–7,0	31 -2,13 ± 2,419 -2,00 -8,0–3,0
Zyklus 9	31 1,23 ± 2,186 0,00 0,0–8,0	31 -2,32 ± 2,242 -2,00 -8,0–0,0
Zyklus 13	29 1,10 ± 1,915 0,00 0,0–7,0	29 -2,34 ± 2,690 -2,00 -9,0–1,0
Zyklus 25	22 0,86 ± 1,807 0,00 0,0–5,0	22 -1,77 ± 2,617 -2,00 -6,0–5,0
Zyklus 37	21 0,90 ± 1,921 0,00 0,0–6,0	21 -1,76 ± 2,965 -2,00 -6,0–6,0
Zyklus 49	19 0,63 ± 1,606 0,00 0,0–6,0	21 -2,05 ± 2,818 -3,00 -6,0–6,0
Zyklus 61	3 1,00 ± 1,732 0,00 0,0–3,0	3 -1,00 ± 1,732 0,00 -3,0–0,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Schmerz eines vom Prüfarzt bestimmten PN[a]		
Baseline	26 3,15 ± 3,146 2,50 0,0–10,0	–
Zyklus 3	25 1,84 ± 1,908 1,00 0,0–8,0	25 -1,36 ± 2,271 -1,00 -7,0–3,0
Zyklus 5	25 1,72 ± 2,301 0,00 0,0–7,0	25 -1,48 ± 2,347 -1,00 -8,0–3,0
Zyklus 9	25 1,32 ± 2,322 0,00 0,0–8,0	25 -1,88 ± 1,878 -2,00 -6,0–0,0
Zyklus 13	24 1,00 ± 1,911 0,00 0,0–7,0	24 -2,21 ± 2,889 -1,50 -9,0–1,0
Zyklus 25	18 0,78 ± 1,700 0,00 0,0–5,0	18 -1,50 ± 2,618 -1,00 -6,0–5,0
Zyklus 37	18 1,00 ± 2,000 0,00 0,0–6,0	18 -1,28 ± 3,140 -0,50 -6,0–6,0
Zyklus 49	16 0,69 ± 1,740 0,00 0,0–6,0	16 -1,56 ± 2,780 -1,50 -6,0–6,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 61	–	–
Gesamttumorschmerz		
Baseline	28 3,00 ± 3,127 2,00 0,0–10,0	–
Zyklus 3	28 1,82 ± 1,806 1,00 0,0–6,0	25 -1,40 ± 2,677 0,00 -7,0–3,0
Zyklus 5	27 1,19 ± 1,922 0,00 0,0–6,0	24 -1,71 ± 3,057 -0,50 -7,0–4,0
Zyklus 9	29 0,90 ± 1,319 0,00 0,0–4,0	26 -2,19 ± 2,698 -1,00 -8,0–1,0
Zyklus 13	24 1,17 ± 1,810 0,00 0,0–5,0	23 -2,04 ± 2,900 0,00 -7,0–3,0
Zyklus 25	17 0,65 ± 1,618 0,00 0,0–6,0	15 -1,67 ± 2,024 0,00 -5,0–0,0
Zyklus 37	17 0,82 ± 1,590 0,00 0,0–5,0	14 -2,07 ± 2,702 0,00 -6,0–1,0
Zyklus 49	14 0,71 ± 1,637 0,00 0,0–5,0	12 -2,33 ± 3,393 -3,50 -7,0–5,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 61	3 0,00 ± 0,000 0,00 0,0–0,0	3 -1,33 ± 2,309 0,00 -4,0–0,0
Sonstige Schmerzen		
Baseline	29 3,93 ± 2,751 5,00 0,0–8,0	–
Zyklus 3	25 3,48 ± 2,786 4,00 0,0–10,0	22 -0,50 ± 2,483 -0,50 -6,0–4,0
Zyklus 5	21 2,48 ± 1,721 2,00 0,0–6,0	19 -1,21 ± 2,974 -1,00 -6,0–5,0
Zyklus 9	23 3,13 ± 2,510 3,00 0,0–9,0	21 -0,90 ± 3,270 -1,00 -5,0–6,0
Zyklus 13	20 2,70 ± 2,408 3,00 0,0–7,0	18 -1,33 ± 2,473 -0,50 -6,0–3,0
Zyklus 25	13 2,15 ± 2,267 1,00 0,0–7,0	12 -1,83 ± 3,010 0,00 -6,0–1,0
Zyklus 37	11 2,55 ± 2,115 2,00 0,0–6,0	11 -1,73 ± 3,133 -2,00 -6,0–4,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber der Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	11 1,45 ± 1,809 1,00 0,0–6,0	10 -2,40 ± 2,366 -2,50 -6,0–1,0
Zyklus 61	3 1,33 ± 2,309 0,00 0,0–4,0	3 -2,67 ± 3,055 -2,00 -6,0–0,0

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

a: Patienten im Alter von 8–18 Jahren bei Baseline. Patienten, deren Baseline-Bewertung mit einer früheren Version des NRS-11 erfolgte, die das Item „von dem Prüfarzt bestimmte PN (Zielläsion)“ noch nicht enthielt, wurden berücksichtigt, wenn das selbst gewählte PN mit der Zielläsion übereinstimmte.

Quelle: [111]

In der Studie **SPRINT** wurden 34 Kinder und Jugendliche im Alter von acht bis 18 Jahren eingeschlossen, die die Schmerzintensität mittels NRS-11-Skala für die Dimensionen „Schmerz eines vom Patienten bestimmten PN“, „Schmerz eines vom Prüfarzt bestimmten PN”, „Gesamttumorschmerz“ sowie „Sonstige Schmerzen“ beurteilen sollten.

Bei Studieneinschluss litten die Patienten gemäß Beurteilung unter milden bis moderaten Schmerzen. Die Verteilung war sehr heterogen. Es traten Werte von „0“ (kein Schmerz) bis „10“ (schlimmste vorstellbare Schmerzen) auf. Dies spiegelt die große Variabilität der Erkrankung wider, in welcher nicht nur das Tumorvolumen, sondern insbesondere auch die Lokalisation des Tumors einen großen Einfluss auf die Symptomatik und die Manifestation der Symptome hat.

Bei Betrachtung der Gesamtheit aller 34 Patienten lagen die Schmerzen eines vom Patienten bestimmten PN zu Baseline im Mittel bei 3,39 ± 3,181, für den Schmerz eines vom Prüfarzt bestimmten PN bei 3,15 ± 3,146, für den Gesamttumorschmerz bei 3,00 ± 3,127 und für den sonstigen Schmerz bei 3,93 ± 2,751.

Im Laufe der Studie zeigte sich, dass die selbstberichtete Schmerzintensität für die drei tumor-assoziierten-Schmerzkategorien unter der Behandlung mit Selumetinib im Durchschnitt um ein

bis zwei Punkte abnahm. Dieser Effekt blieb auch bis zum Ende der Beobachtung auf Basis des gegenwärtig vorliegenden Datenschnittes vom 31. März 2021 bestehen. Für die Dimension des sonstigen Schmerzes ist ebenfalls insgesamt eine Abnahme zu verzeichnen, auch wenn diese im Vergleich zu den tumorassoziierten-Schmerzkategorien nicht so ausgeprägt ist. Insgesamt ist unter der Behandlung mit Selumetinib eine schnelle (ab Zyklus 3) und andauernde Reduktion des Schmerzes zu verzeichnen.

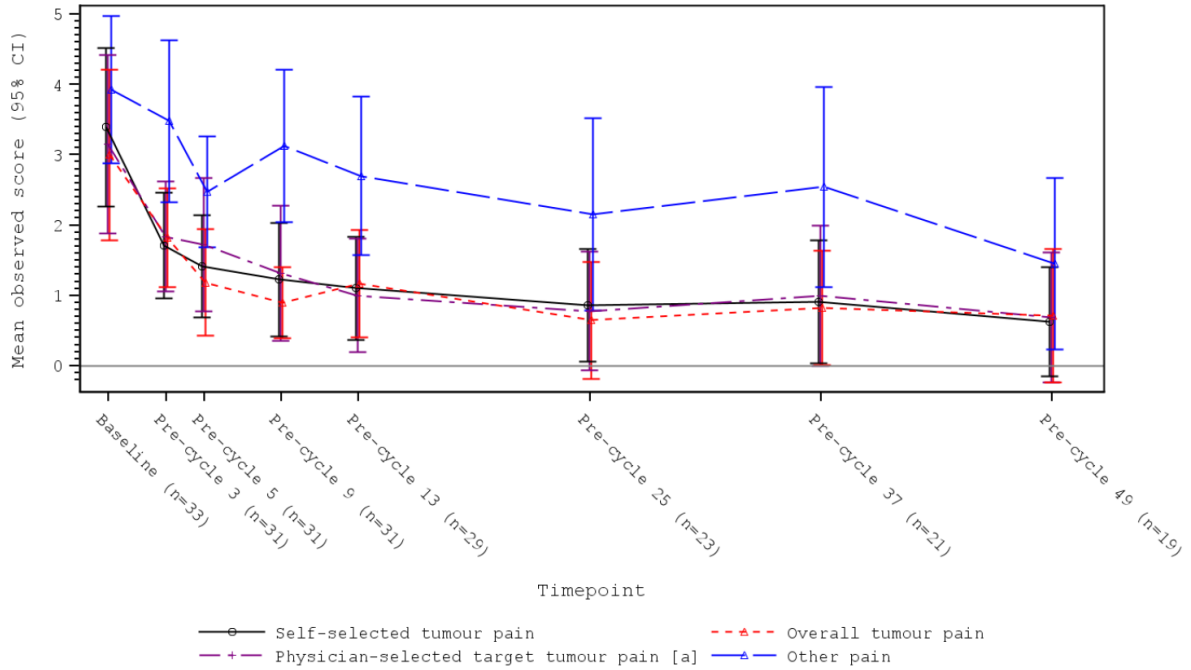


Abbildung 4-46: NRS-11-Schmerzskala – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

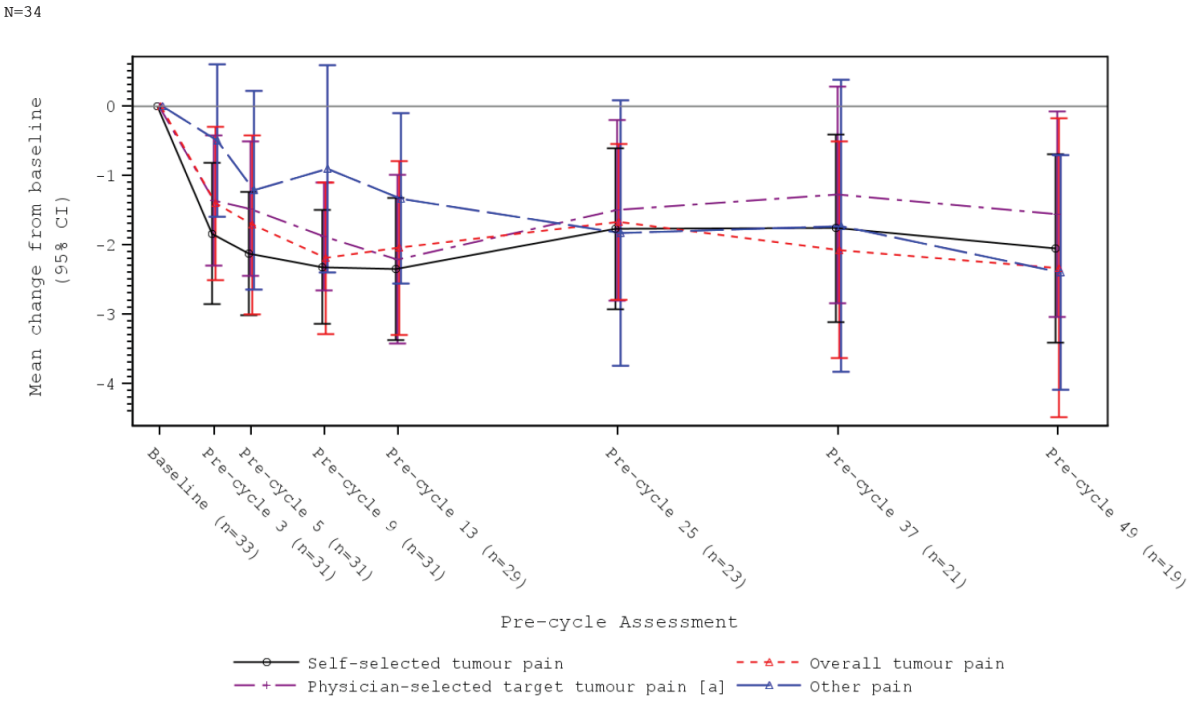


Abbildung 4-47: NRS-11-Schmerzskala – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

Tabelle 4-97: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: NRS-11-Schmerzskala“ – Veränderung gegenüber Baseline (Patienten, deren selbst gewähltes und vom Arzt gewähltes PN nicht identisch waren) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 7**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Schmerz eines vom Patienten bestimmten PN		
Baseline	7 4,57 ± 2,507 5,00 2,0–9,0	–
Zyklus 3	7 1,14 ± 2,193 0,00 0,0–6,0	7 -3,43 ± 3,259 -3,00 -9,0–1,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 7**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	7 1,00 ± 1,155 1,00 0,0–3,0	7 -3,57 ± 2,299 -2,00 -8,0–(-2,0)
Zyklus 9	7 1,14 ± 1,464 1,00 0,0–4,0	7 -3,43 ± 2,440 -2,00 -8,0–(-1,0)
Zyklus 13	6 0,83 ± 1,602 0,00 0,0–4,0	6 -3,00 ± 1,673 -2,50 -5,0–(-1,0)
Zyklus 25	5 1,20 ± 2,168 0,00 0,0–5,0	5 -2,80 ± 2,168 -2,00 -5,0–0,0
Zyklus 37	4 2,50 ± 2,646 2,00 0,0–6,0	4 -2,00 ± 3,464 -2,00 -5,0–1,0
Zyklus 49	4 0,50 ± 0,577 0,50 0,0–1,0	4 -4,00 ± 1,414 -4,50 -5,0–(-2,0)
Zyklus 61	–	–
Schmerz eines vom Prüfarzt bestimmten PN[a]		
Baseline	7 2,14 ± 1,215 2,00 1,0–4,0	–
Zyklus 3	7 1,00 ± 0,816 1,00 0,0–2,0	7 -1,14 ± 1,069 -1,00 -3,0–0,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 7**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	7 1,43 ± 2,149 0,00 0,0–5,0	7 -0,71 ± 1,496 -1,00 -3,0–1,0
Zyklus 9	7 0,57 ± 0,787 0,00 0,0–2,0	7 -1,57 ± 0,976 -2,00 -3,0–0,0
Zyklus 13	6 0,33 ± 0,816 0,00 0,0–2,0	6 -1,67 ± 1,751 -1,50 -4,0–1,0
Zyklus 25	4 0,25 ± 0,500 0,00 0,0–1,0	4 -2,00 ± 1,155 -2,00 -3,0–(-1,0)
Zyklus 37	4 2,25 ± 2,630 2,00 0,0–5,0	4 0,00 ± 2,944 -0,50 -3,0–4,0
Zyklus 49	4 0,25 ± 0,500 0,00 0,0–1,0	4 -2,00 ± 1,155 -2,00 -3,0–(-1,0)
Zyklus 61	–	–
Gesamttumorschmerz		
Baseline	7 3,86 ± 2,610 5,00 0,0–7,0	–
Zyklus 3	7 2,29 ± 2,138 1,00 0,0–6,0	7 -1,57 ± 3,047 0,00 -6,0–1,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 7**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	7 1,29 ± 1,976 0,00 0,0–5,0	7 -2,57 ± 3,457 -2,00 -7,0–2,0
Zyklus 9	7 1,71 ± 1,380 2,00 0,0–4,0	7 -2,14 ± 2,478 -1,00 -5,0–1,0
Zyklus 13	6 0,50 ± 0,837 0,00 0,0–2,0	6 -3,00 ± 2,757 -3,00 -7,0–0,0
Zyklus 25	4 0,75 ± 1,500 0,00 0,0–3,0	4 -2,50 ± 2,082 -2,50 -5,0–0,0
Zyklus 37	4 2,50 ± 2,380 2,50 0,0–5,0	4 -2,50 ± 3,512 -2,50 -6,0–1,0
Zyklus 49	4 0,25 ± 0,500 0,00 0,0–1,0	4 -4,75 ± 1,708 -4,50 -7,0–(-3,0)
Zyklus 61	–	–
Sonstige Schmerzen		
Baseline	6 4,83 ± 2,994 5,00 1,0–8,0	–
Zyklus 3	7 3,29 ± 2,215 3,00 1,0–7,0	6 -1,17 ± 4,070 -1,50 -6,0–4,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 7**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber der Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	5 2,40 ± 1,673 2,00 0,0–4,0	4 -1,75 ± 4,031 -2,00 -6,0–3,0
Zyklus 9	5 3,20 ± 0,837 3,00 2,0–4,0	4 -2,25 ± 2,872 -3,50 -4,0–2,0
Zyklus 13	3 3,67 ± 0,577 4,00 3,0–4,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -5,0–0,0
Zyklus 25	2 n. b. ± n. b. n. b. 2,0–5,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -6,0–1,0
Zyklus 37	3 4,33 ± 2,082 5,00 2,0–6,0	3 0,00 ± 5,292 2,00 -6,0–4,0
Zyklus 49	3 3,00 ± 2,646 2,00 1,0–6,0	3 -1,33 ± 2,082 -2,00 -3,0–1,0
Zyklus 61	–	–

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [113]

In der Tabelle 4-97 sind darüber hinaus die Ergebnisse zur Selbsteinschätzung der Schmerzintensität für diejenigen Patienten dargestellt, bei denen das selbst gewählte und das vom Arzt ausgewählten Ziel-PN nicht identisch waren. Separate Auswertungen für diese sieben Patienten liegen für beide Dimensionen getrennt vor. Die Schmerzintensität der von den Patienten

bestimmten PN wurde bei Baseline mit durchschnittlich 4,57 ± 2,507 deutlich höher im Vergleich zu der von dem Arzt ausgewählten PN (2,14 ± 1,215) eingestuft. Eine Abnahme der Schmerzintensität konnte für die jeweiligen definierten PN unter der Behandlung mit Selumetinib im Studienverlauf beobachtet werden. Die Reduktion der Schmerzintensität war bei dem vom Patienten definierten Ziel-PN durchschnittlich mit fast drei bis vier Punkten stärker ausgeprägt als für das Ziel-PN des Arztes (ein bis zwei Punkte).

Auch in Bezug auf den Gesamttumorschmerz sowie sonstige Schmerzen konnte für die sieben Patienten eine Abnahme des Schmerzes über den Verlauf der Studie beobachtet werden. Zu Zyklus 49 zeigte sich für den Gesamttumorschmerz mit -4,75 ± 1,708 Punkten eine stärkere Abnahme im Vergleich zu den sonstigen Schmerzen (-1,33 ± 2,082 Punkte).

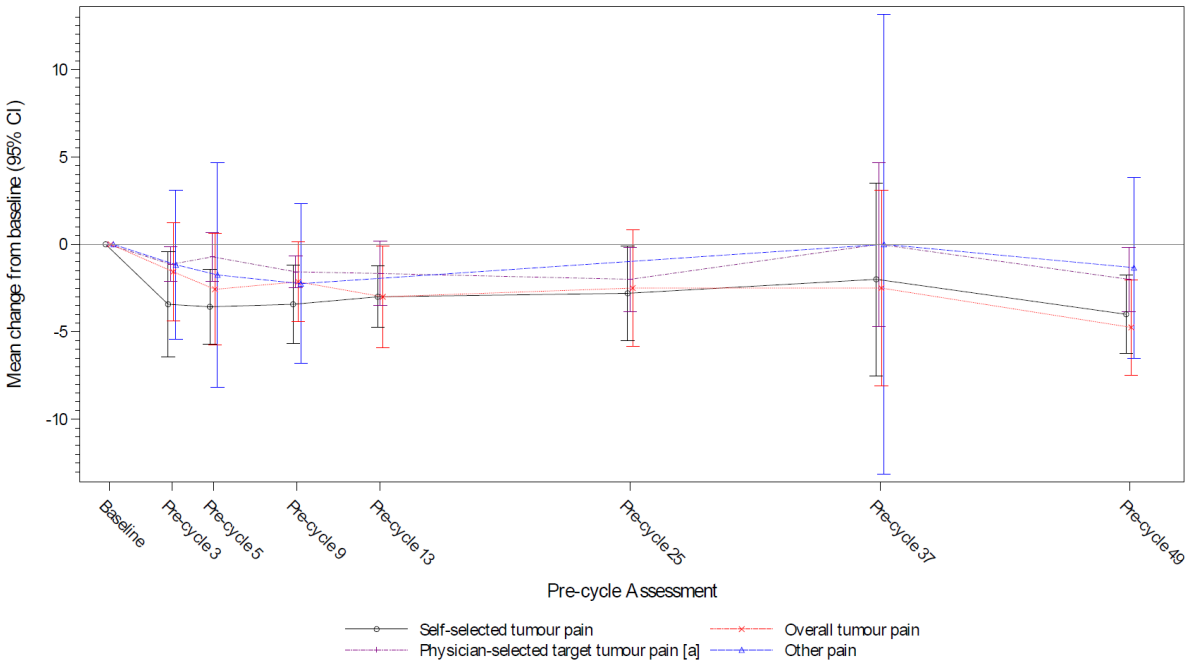


Abbildung 4-48: NRS-11-Schmerzskala – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf (Patienten, deren selbst gewählter und vom Arzt gewählte PN nicht identisch waren) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [113]

MMRM

Tabelle 4-98: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: NRS-11-Schmerzskala“ – MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Schmerz eines vom Patienten bestimmten PN					
Zyklus 3	31	-1,62	0,320	[-2,28; -0,97]	< 0,001
Zyklus 5	31	-1,94	0,276	[-2,50; -1,37]	< 0,001
Zyklus 9	31	-2,16	0,279	[-2,73; -1,58]	< 0,001
Zyklus 13	29	-2,22	0,320	[-2,87; -1,56]	< 0,001
Zyklus 25	22	-2,29	0,397	[-3,12; -1,47]	< 0,001
Zyklus 37	21	-2,02	0,475	[-3,02; -1,03]	< 0,001
Zyklus 49	19	-2,82	0,364	[-3,58; -2,06]	< 0,001
Zyklus 61	3	–	–	–	–
Schmerz eines vom Prüfarzt bestimmten PN[a]					
Zyklus 3	25	-1,18	0,270	[-1,74; -0,62]	< 0,001
Zyklus 5	25	-1,32	0,343	[-2,03; -0,61]	< 0,001
Zyklus 9	25	-1,75	0,267	[-2,31; -1,20]	< 0,001
Zyklus 13	24	-1,94	0,368	[-2,71; -1,18]	< 0,001
Zyklus 25	18	-2,17	0,463	[-3,17; -1,17]	< 0,001
Zyklus 37	18	-1,48	0,565	[-2,72; -0,25]	0,023
Zyklus 49	16	-2,43	0,478	[-3,47; -1,40]	< 0,001
Zyklus 61	0	–	–	–	–
Gesamttumorschmerz					
Zyklus 3	25	-1,26	0,309	[-1,87; -0,64]	< 0,001
Zyklus 5	24	-1,79	0,314	[-2,41; -1,17]	< 0,001
Zyklus 9	26	-2,14	0,303	[-2,74; -1,54]	< 0,001
Zyklus 13	23	-1,90	0,322	[-2,54; -1,26]	< 0,001
Zyklus 25	15	-2,07	0,411	[-2,88; -1,25]	< 0,001
Zyklus 37	14	-2,11	0,413	[-2,93; -1,29]	< 0,001
Zyklus 49	12	-2,31	0,446	[-3,20; -1,43]	< 0,001
Zyklus 61	3	–	–	–	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Sonstige Schmerzen					
Zyklus 3	22	-0,51	0,437	[-1,38; 0,36]	0,247
Zyklus 5	19	-1,24	0,478	[-2,19; -0,29]	0,011
Zyklus 9	21	-0,73	0,447	[-1,62; 0,16]	0,105
Zyklus 13	18	-1,47	0,483	[-2,42; -0,51]	0,003
Zyklus 25	12	-1,77	0,591	[-2,94; -0,60]	0,003
Zyklus 37	11	-1,75	0,621	[-2,98; -0,51]	0,006
Zyklus 49	10	-2,46	0,646	[-3,74; -1,17]	< 0,001
Zyklus 61	3	–	–	–	–

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

a: Patienten im Alter von 8–18 Jahren bei Baseline. Patienten, deren Baseline-Bewertung mit einer früheren Version des NRS-11 erfolgte, die das Item „von dem Prüfarzt bestimmte PN (Zielläsion)“ noch nicht enthielt, wurden berücksichtigt, wenn das selbst gewählte PN mit der Zielläsion übereinstimmte.

Quelle: [111, 113]

Auch auf Basis der MMRM-Analysen konnten für die vier Schmerzdimensionen kontinuierliche und stabile Abnahmen der Schmerzintensität festgestellt werden (siehe auch Abbildung 4-49 bis Abbildung 4-52). Während für die tumorassoziierten Schmerzkategorien statistisch signifikante Verbesserungen in der Schmerzintensität zu jedem Erhebungszeitpunkt beobachtet werden konnten, setzte diese bei den sonstigen Schmerzen erst durchweg ab Zyklus 13 ein.

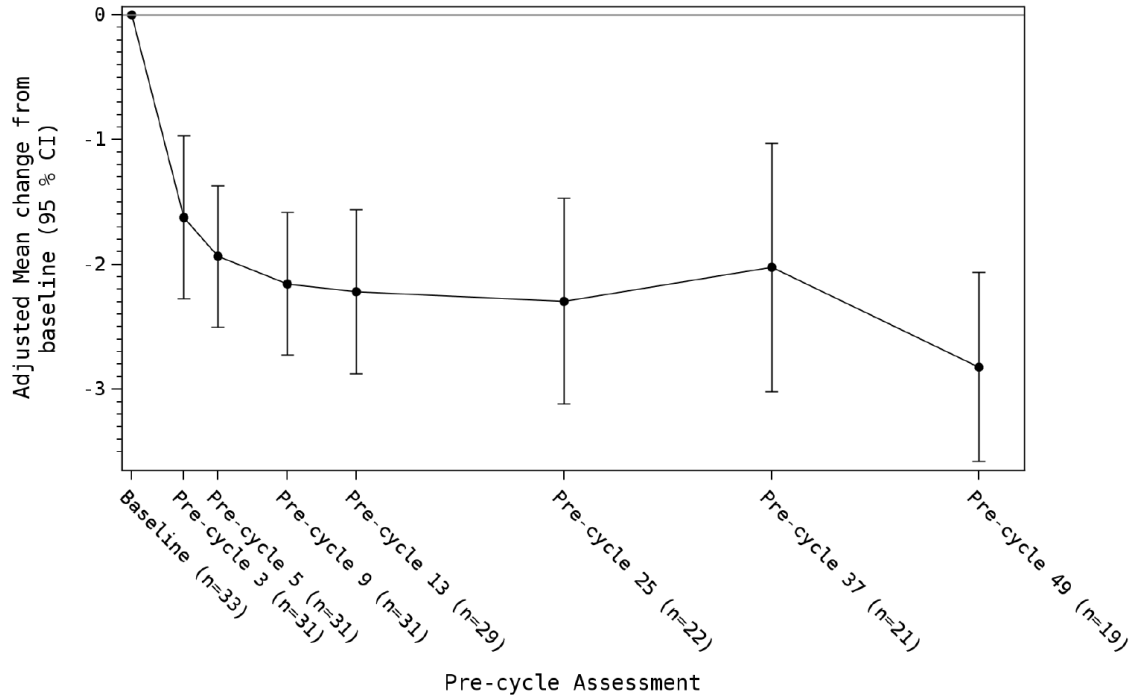


Abbildung 4-49: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Schmerz eines von den Patienten bestimmten PN“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [113]

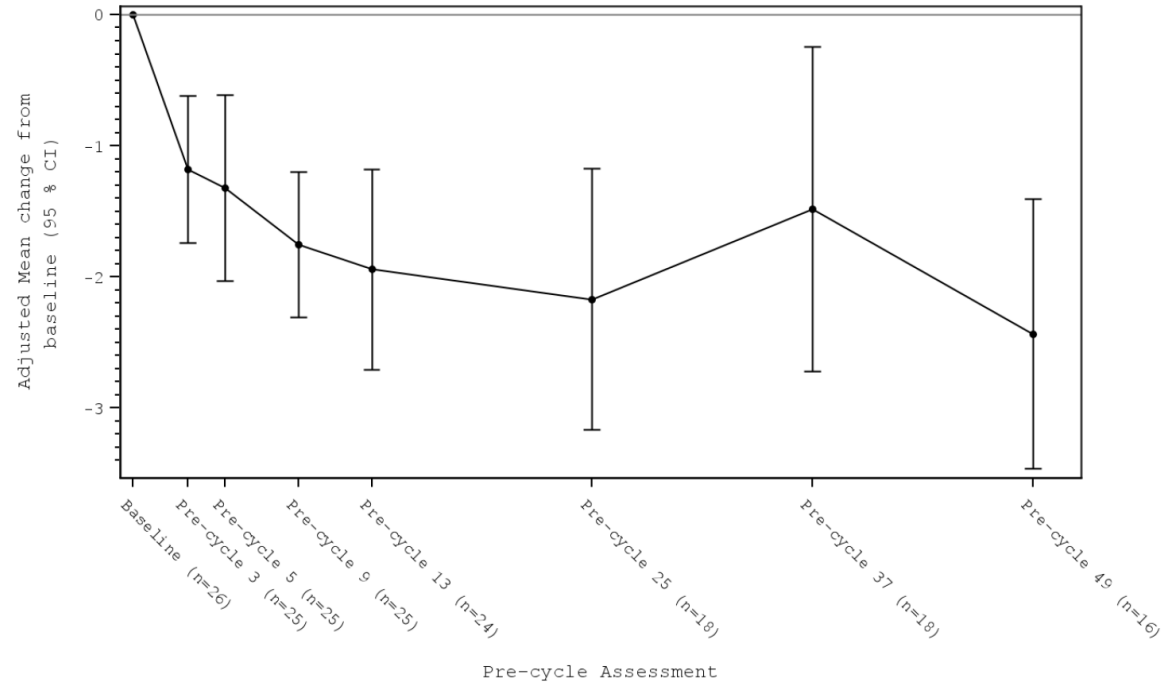


Abbildung 4-50: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Schmerz eines von dem Prüfarzt bestimmten PN“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

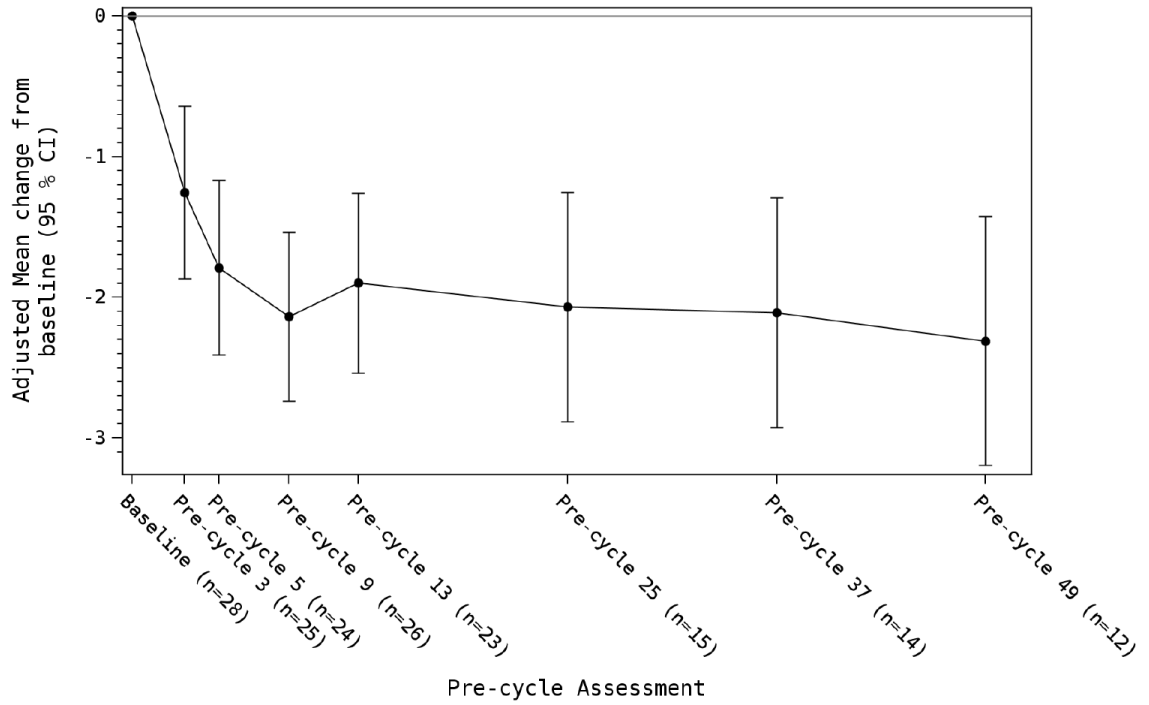


Abbildung 4-51: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Gesamttumorschmerz“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [113]

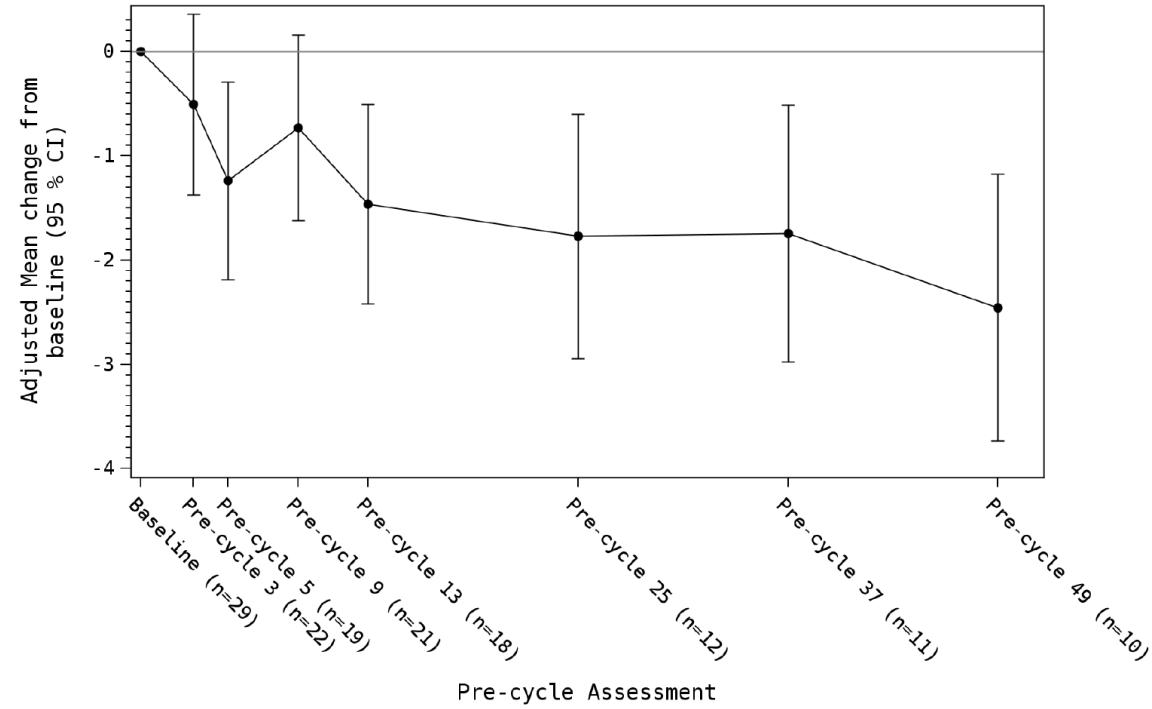


Abbildung 4-52: Mittlere Veränderung gegenüber Baseline des Items „Sonstige Schmerzen“ auf der NRS-11-Skala mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [113]

Für die Patienten, deren selbst gewähltes und vom Arzt gewähltes PN nicht identisch waren, wurden keine MMRM-Analysen durchgeführt, da diese nicht die Anforderung der erforderlichen zehn Patienten erfüllte.

Responderanalysen

Tabelle 4-99: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: NRS-11-Schmerzskala“ – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 2 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 2 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Schmerz eines von den Patienten bestimmten PN		
Zyklus 3	13/31 (41,9) [24,5; 60,9]	1/31 (3,2) [0,1; 16,7]
Zyklus 5	20/31 (64,5) [45,4; 80,8]	2/31 (6,5) [0,8; 21,4]
Zyklus 9	18/31 (58,1) [39,1; 75,5]	0/31 (0,0) [0,0; 11,2]
Zyklus 13	17/29 (58,6) [38,9; 76,5]	0/29 (0,0) [0,0; 11,9]
Zyklus 25	12/22 (54,5) [32,2; 75,6]	1/22 (4,5) [0,1; 22,8]
Zyklus 37	11/21 (52,4) [29,8; 74,3]	1/21 (4,8) [0,1; 23,8]
Zyklus 49	12/19 (63,2) [38,4; 83,7]	1/19 (5,3) [0,1; 26,0]
Gesamt	21/31 (67,7) [48,6; 83,3]	4/31 (12,9) [3,6; 29,8]
Schmerz eines von dem Prüfarzt bestimmten PN		
Zyklus 3	9/25 (36,0) [18,0; 57,5]	1/25 (4,0) [0,1; 20,4]
Zyklus 5	12/25 (48,0) [27,8; 68,7]	2/25 (8,0) [1,0; 26,0]
Zyklus 9	13/25 (52,0) [31,3; 72,2]	0/25 (0,0) [0,0; 13,7]
Zyklus 13	12/24 (50,0) [29,1; 70,9]	0/24 (0,0) [0,0; 14,2]
Zyklus 25	8/18 (44,4) [21,5; 69,2]	1/18 (5,6) [0,1; 27,3]
Zyklus 37	8/18 (44,4) [21,5; 69,2]	2/18 (11,1) [1,4; 34,7]
Zyklus 49	8/16 (50,0) [24,7; 75,3]	1/16 (6,3) [0,2; 30,2]
Gesamt	15/25 (60,0) [38,7; 78,9]	5/25 (20,0) [6,8; 40,7]
Gesamttumorschmerz		
Zyklus 3	10/25 (40,0) [21,1; 61,3]	2/25 (8,0) [1,0; 26,0]
Zyklus 5	11/24 (45,8) [25,6; 67,2]	3/24 (12,5) [2,7; 32,4]
Zyklus 9	12/26 (46,2) [26,6; 66,6]	0/26 (0,0) [0,0; 13,2]
Zyklus 13	11/23 (47,8) [26,8; 69,4]	1/23 (4,3) [0,1; 21,9]
Zyklus 25	7/15 (46,7) [21,3; 73,4]	0/15 (0,0) [0,0; 21,8]
Zyklus 37	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]	0/14 (0,0) [0,0; 23,2]
Zyklus 49	7/12 (58,3) [27,7; 84,8]	1/12 (8,3) [0,2; 38,5]
Gesamt	14/26 (53,8) [33,4; 73,4]	4/26 (15,4) [4,4; 34,9]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 2 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 2 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Sonstige Schmerzen		
Zyklus 3	8/22 (36,4) [17,2; 59,3]	4/22 (18,2) [5,2; 40,3]
Zyklus 5	8/19 (42,1) [20,3; 66,5]	3/19 (15,8) [3,4; 39,6]
Zyklus 9	10/21 (47,6) [25,7; 70,2]	4/21 (19,0) [5,4; 41,9]
Zyklus 13	7/18 (38,9) [17,3; 64,3]	1/18 (5,6) [0,1; 27,3]
Zyklus 25	5/12 (41,7) [15,2; 72,3]	0/12 (0,0) [0,0; 26,5]
Zyklus 37	6/11 (54,5) [23,4; 83,3]	2/11 (18,2) [2,3; 51,8]
Zyklus 49	6/10 (60,0) [26,2; 87,8]	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]
Gesamt	17/26 (65,4) [44,3; 82,8]	7/26 (26,9) [11,6; 47,8]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten.

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: [114]

Weiterhin wurden für den aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 der Studie **SPRINT** Responderanalysen durchgeführt, um die Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung (≥ 2 Punkte) in der jeweiligen Schmerzkategorie zu bestimmen (siehe Tabelle 4-99).

Der Schmerz eines von den Patienten bestimmten PN verbesserte sich im Studienverlauf klinisch relevant nach der Behandlung mit Selumetinib bei 67,7 % (21/31), der Schmerz eines von dem Prüfarzt bestimmten PN bei 60,0 % (15/25), der Gesamttumorschmerz bei 53,8 % (14/26), und der sonstigen Schmerzen bei 65,4 % (17/26) der Patienten.

Bei zehn Patienten, welche in der Kategorie „Schmerz eines von dem Prüfarzt bestimmten PN“ keine Verbesserung um mindestens 2 Punkte zeigten, wurde bei Baseline ein sehr geringer Schmerz mit einem Wert von null oder eins festgestellt, sodass diese Patienten keine Verbesserung um mindestens 2 Punkte erreichen konnten. Folglich konnte bei allen Patienten, welche bei Baseline einen Wert von mindestens 2 Punkten sowie auch mindestens eine post-Baseline-Untersuchung aufwiesen, die Schmerzlinderung um ≥ 2 Punkten erreicht werden.

Eine Verschlechterung des Schmerzes um ≥ 2 Punkte in den tumorassoziierten-Schmerz-kategorien trat nur bei 12,9-20,0 % der Patienten über den Studienverlauf auf, d.h. deutlich seltener im Vergleich zu einer klinisch relevanten Verbesserung. Hinsichtlich der Dimension sonstige Schmerzen konnte eine Verschlechterung um mindestens 2 Punkte bei 26,9 % der Patienten beobachtet werden.

Abschließend lässt sich auf Basis des Endpunktes NRS-11 schlussfolgern, dass sich der Schmerz nach Behandlung mit Selumetinib in der Studie **SPRINT** auch zum aktuellen Datenschnitt in allen Schmerzkategorien klinisch relevant bei der Mehrheit der Patienten reduzierte.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: NRS-11-Schmerzskala“ (Patienten, deren selbst gewählter und vom Arzt gewählte PN nicht identisch waren) – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 2 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 2 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Schmerz eines von den Patienten bestimmten PN		
Zyklus 3	5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 5	7/7 (100,0) [59,0; 100,0]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 9	6/7 (85,7) [42,1; 99,6]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 13	5/6 (83,3) [35,9; 99,6]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 25	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 37	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 49	4/4 (100,0) [39,8; 100,0]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Gesamt	7/7 (100,0) [59,0; 100,0]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Schmerz eines von dem Prüfarzt bestimmten PN		
Zyklus 3	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 5	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 9	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 13	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 25	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 37	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 49	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Gesamt	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 2 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 2 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Gesamttumorschmerz		
Zyklus 3	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 5	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Zyklus 9	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 13	4/6 (66,7) [22,3; 95,7]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 25	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 37	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 49	4/4 (100,0) [39,8; 100,0]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Gesamt	5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Sonstige Schmerzen		
Zyklus 3	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]	2/6 (33,3) [4,3; 77,7]
Zyklus 5	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 9	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 13	1/2 (50,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 25	1/2 (50,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 37	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	2/3 (66,7) [9,4; 99,2]
Zyklus 49	2/3 (66,7) [9,4; 99,2]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Gesamt	4/6 (66,7) [22,3; 95,7]	2/6 (33,3) [4,3; 77,7]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten.

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: [114]

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. Auch hinsichtlich der weiteren Dimensionen zeigte sich bei einem relevanten Anteil an Patienten (57,1 bis 71,4 %) eine relevante Verbesserung des Schmerzes. Eine Verschlechterung des Schmerzes anhand des Schwellenwertes von mindestens 2 Punkten konnte je Dimension nur bei ein bis zwei Patienten beobachtet werden.

Folglich zeigte sich unter der Behandlung mit Selumetinib auch dann eine deutliche Verbesserung der Schmerzsymptomatik, wenn die vom Patienten gewählte Ziel-PN nicht mit der Auswahl des Arztes übereinstimmte.

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

Für den Endpunkt lagen Ergebnisse aus einer relevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Studie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.5 Endpunkt: Schmerz: Zeit bis zur Schmerzlinderung – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-101: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz: Zeit bis zur Schmerzlinderung" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Die Zeit bis zur Schmerzlinderung wurde basierend auf den Ergebnissen der NRS-11-Schmerzskala bestimmt und als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienmedikation bis zum Datum der ersten beobachteten Schmerzlinderung definiert. Dieser Endpunkt setzte sich aus den Komponenten Änderung der Schmerzintensität der von dem Prüfarzt bestimmten Zielläsion und dem unveränderten oder reduzierten Schmerzmitteleinsatz zusammen. Der Einsatz von Schmerzmitteln wurde hierbei im Rahmen einer Schmerzmittelbefragung, bei welcher die Art, Dosis und Häufigkeit des Schmerzmittelgebrauchs angegeben wurde, sowie bei der Dokumentation begleitender Medikation erhoben und anhand des Stufenschemas der WHO des Schmerzmitteleinsatzes quantifiziert. Hierbei wurden die folgenden Kategorien der Schmerzbehandlung verwendet: • Stufe 0 Kein Schmerzmittel • Stufe 1 Nicht-Opioidanalgetika • Stufe 2 Niederpotente Opioidanalgetika • Stufe 3 Hochpotente Opioidanalgetika Es wurden alle Schmerzmittel innerhalb der letzten sieben Tage vor Erhebung der NRS-11-Schmerzskala zur Beurteilung der Schmerzbehandlung berücksichtigt. Wenn die Patienten innerhalb dieses Zeitraums mehr als eine Medikation mit unterschiedlicher Stufe erhielten, wurde nur die Medikation mit der höchsten Stufe verwendet. Für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzlinderung wurden zwei Definitionen der Schmerzlinderung betrachtet und im Dossier dargestellt: 1. Bei der Definition 1 wurden nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, die bei Baseline ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zeigten. Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmitteln. 2. Bei der Definition 2 wurden auch Patienten mit einem Schmerzscore auf der NRS-11-Schmerzskala < 2 Punkte bei Baseline eingeschlossen. Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmittel oder als unveränderte oder reduzierte Schmerzintensität anhand der NRS-11-Schmerzskala bei gleichzeitiger Reduktion der Schmerzmittelbehandlung um mindestens eine Stufe. <u>Zensierung</u> Patienten, bei denen keine Schmerzlinderung beobachtet wurde, wurden zum Zeitpunkt der letzten Erhebung des NRS-11 zensiert. Für die Auswertung der Definition 1 wurden Patienten mit einer Punktzahl von < 2 Punkten auf der NRS-11-Schmerzskala direkt zu Baseline zensiert. <u>Erhebung</u> Der Endpunkt NRS-11-Schmerzskala wurde zu Baseline, jeweils vor den Behandlungszyklen drei, fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Wochen sowie bei Behandlungsende erhoben.

	Auswertung Für den Endpunkt Zeit bis zur Schmerzlinderung werden für die jeweiligen Definitionen jeweils die Anzahl an Patienten mit Ereignis sowie die mediane Zeit bis zum Ereignis einschließlich Kaplan-Meier-Kurve auf Basis der FAS-Population dargestellt.
D1346C00013	Der Endpunkt Zeit bis zur Schmerzlinderung auf Basis der Ergebnisse der NRS-11-Skala wurde in der Studie **D1346C00013** nicht erhoben. Ergänzend wird die Schmerzlinderung unter Selumetinib anhand der eingenommen Schmerzmedikation deskriptiv dargestellt.
D1346C00011	Der Endpunkt Schmerz anhand des NRS-11 wurde in der Studie **D1346C00011** nur in der Erwachsenenkohorte erhoben. Ergänzend wird die Schmerzlinderung unter Selumetinib anhand der eingenommen Schmerzmedikation deskriptiv dargestellt.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11, 40, 41]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Schmerz wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Zeit bis zur Schmerzlinderung erfolgte mittels der NRS-11-Skala, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da sie standardisiert erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Die Rücklaufquoten lagen für die Beantwortung von mindestens einer Frage bei 96,7 % (Tabelle 4-95). Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur Schmerzlinderung wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Responderanalysen

Tabelle 4-102: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: Zeit bis zur Schmerzlinderung“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren** **FAS** **N = 34**
Ereignisse – n/N (%)	
Schmerzlinderung – Definition 1[a]	14/34 (41,2)
Schmerzlinderung – Definition 2[b]	15/34 (44,1)
Zensierte Patienten n/N (%)	
Schmerzlinderung – Definition 1[a]	12/34 (35,3)
Schmerzlinderung – Definition 2[b]	11/34 (32,4)
Mediane Zeit bis Zur Schmerzlinderung, Monate [95 %-KI[c]]	
Schmerzlinderung – Definition 1[a]	1,87 [1,74; 3,55]
Schmerzlinderung – Definition 2[b]	3,71 [1,87; n. e.]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Definition 1: Patienten mit ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline. Die Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl auf der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmitteln.

b: Definition 2: Patienten mit < 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline. Die Schmerzlinderung war hierbei definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmittel oder als unveränderte oder reduzierte Schmerzintensität anhand der NRS-11-Schmerzskala bei gleichzeitiger Reduktion der Schmerzmittelbehandlung um mindestens eine Stufe.

c: Die Mediane und Konfidenzintervalle wurden mit der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Quelle: [111]

Die Zeit bis zur Schmerzlinderung setzt sich aus den Komponenten einer Änderung der Schmerzintensität der von dem Prüfarzt bestimmten Zielläsion und dem unveränderten oder reduzierten Schmerzmitteleinsatz zusammen. Die Ergebnisse sind Tabelle 4-102 zusammengefasst und in Abbildung 4-53 und Abbildung 4-54 jeweils für Definition 1 und Definition 2 graphisch dargestellt.

Insgesamt zeigten 14 von 34 Patienten (41,2 %) mit einem NRS-11-Ausgangswert von ≥ 2 Punkten eine Reduktion der Schmerzintensität (Verbesserung um ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Skala) ohne erhöhten Schmerzmitteleinsatz (Definition 1). Die mediane Zeit bis zur Schmerzlinderung auf Basis der Definition 1 betrug 1,87 Monate. Zu Baseline lag bei zehn der 26 Patienten (38,5 %), welche die Version des NRS-11 mit dem Item „von dem Prüfarzt bestimmte PN (Zielläsion)“ erhielten, die Schmerzintensität anhand des NRS-11 < 2 Punkte. Diese Patienten wurden somit zu Baseline zensiert.

Hinsichtlich der Definition 2, bei der sowohl symptomatische als auch asymptomatische (jedoch mit einem Einsatz von Schmerzmitteln von mindestens Stufe 2) Patienten zu Baseline betrachtet wurden, linderten sich die Schmerzen bei 15 von 34 Patienten (44,1 %). Die Schmerzlinderung für die Definition 2 trat im Median nach 3,71 Monaten ein.

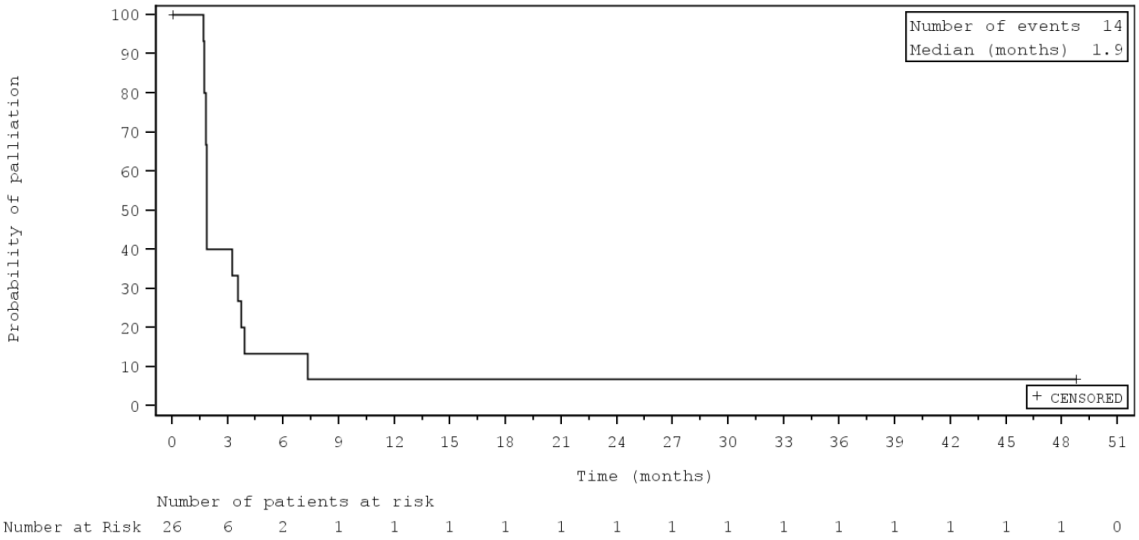


Abbildung 4-53: Zeit bis zur Schmerzlinderung: Definition 1 – Patienten mit ≥ 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen.
Die Schmerzlinderung war definiert als Verbesserung der Punktzahl auf der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmitteln.
Quelle: [112]

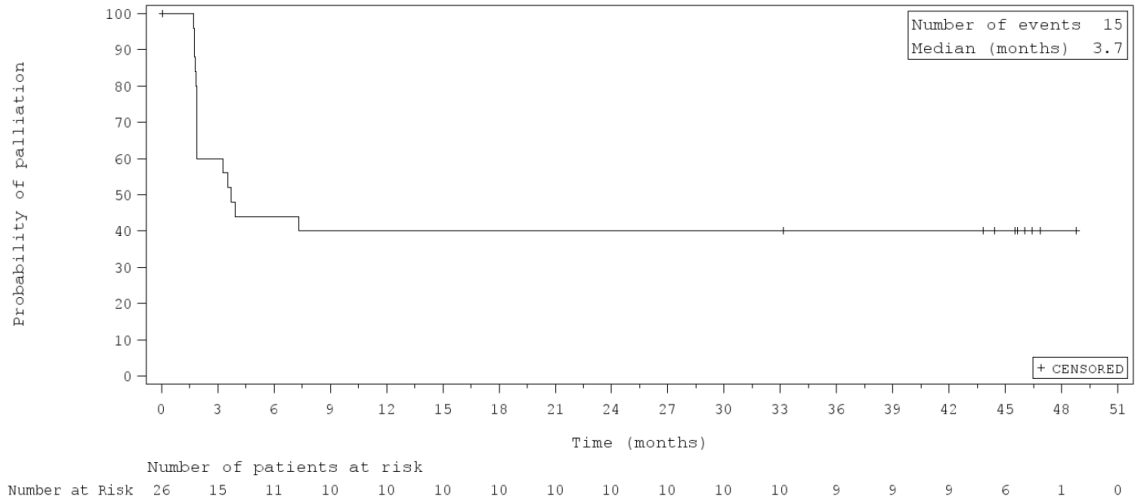


Abbildung 4-54: Zeit bis zur Schmerzlinderung: Definition 2 – Patienten mit < 2 Punkte auf der NRS-11-Schmerzskala zu Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen.
Die Schmerzlinderung war definiert als Verbesserung der Punktzahl der NRS-11-Schmerzskala um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmittel oder als unveränderte oder reduzierte Schmerzintensität anhand der NRS-11-Schmerzskala bei gleichzeitiger Reduktion der Schmerzmittelbehandlung um mindestens eine Stufe.
Quelle: [112]

Studie D1346C00013

Von den zwölf Studienteilnehmern erhielten zwei Patienten Analgetika für PN bedingte Schmerzen. Zu Baseline erhielt ein Patient ein Analgetikum für PN bedingte Schmerzen, das vor der Verabreichung der Studienmedikation abgesetzt wurde. Der verbleibende Patient erhielt zwei verschiedene Medikamente. Während das Analgetikum für PN bedingte Schmerzen unter der Behandlung mit Selumetinib abgesetzt wurde, konnte die Dosis des Opioids zur Linderung von PN bedingten Schmerzen von Baseline reduziert und bis zum finalen Datenschnitt abgesetzt werden.

Folglich beendete ein Patient die Einnahme von Analgetika, das zur Linderung von PN bedingten Schmerzen eingesetzt wurde, und zeigte eine Verringerung des Opioidverbrauchs von Baseline bis Zyklus 25 Tag 1 [105].

Studie D1346C00011

Keiner der Patienten hatte eine Woche vor der ersten Selumetinib-Dosis Schmerzmittel eingenommen. Über den Verlauf nahmen mehrere Patienten Schmerzmittel ein: vier Patienten nahmen während der Studienbehandlung Medikamente zur Schmerzbekämpfung ein. Ein Patient erhielt Ibuprofen gegen Schmerzen, die durch akute Parodontitis verursacht wurden. Ein Patient erhielt Diclofenac-Natrium-Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung gegen Schmerzen im Zusammenhang mit COVID-19. Ein Patient erhielt Aminopyrin- und Koffeintabletten gegen Kopfschmerzen; Paracetamol-Tabletten gegen Schmerzen, die durch ein Hämatom verursacht wurden, und Imrecoxib-Tabletten gegen Schmerzen, die durch das rechte Karpaltunnelsyndrom verursacht wurden. Ein Patient erhielt Diclofenac-Natrium-Emulsion wegen Schmerzen aufgrund einer Sehnenscheidenentzündung [107].

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

Auf eine Metaanalyse wurde verzichtet, da die einarmigen Studien jeweils eigenständige Erkenntnisse liefern, die im jeweiligen Kontext bewertet wurden. Zudem ist die Teilnehmerzahl in den einzelnen Studien gering, was die Aussagekraft einer aggregierten Analyse einschränken würde. Stattdessen wurde eine qualitative Gegenüberstellung gewählt, um Wirksamkeit und Sicherheit differenziert und nachvollziehbar darzustellen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.6 Endpunkt: Schmerz: PII – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-103: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz: PII“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	Die durch den Schmerz hervorgerufene Beeinträchtigung wurde mittels des PII erhoben. Der PII ist eine validierte Skala zur Bewertung des Ausmaßes der Beeinträchtigung in den Alltagsaktivitäten der Patienten in den letzten sieben Tagen [65]. Der PII umfasst in Bezug auf den Schmerz die nachfolgenden Items: Die Schmerzen • machen es schwierig, aufmerksam zu sein • erschweren Aktivitäten außerhalb der Schule • erschweren es, Zeit mit Freunden zu verbringen • beeinflussen die Stimmung • beeinträchtigen die Fähigkeit, körperliche Aktivitäten auszuüben • beeinträchtigen den Schlaf Die sechs Items werden auf einer 7-stufigen Likert-Skala von 0 = „überhaupt nicht“ bis 6 = „vollkommen“ von Kindern ab acht Jahren selbst sowie bei Kindern ab fünf Jahren durch die Eltern bewertet. Der PII wird als Mittelwert der Items berechnet, sofern mindestens die Hälfte der Items beantwortet wurde. Eine höhere Punktzahl bedeutet hierbei eine stärkere Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten der Patienten.
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Erhebung Der Endpunkt PII wurde zu Baseline, jeweils vor den Behandlungszyklen drei, fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Wochen sowie bei Behandlungsende erhoben. Schwellenwert Für den PII wurde in der Indikation NF1 bisher keine MID validiert. Daher wurde post hoc die Relevanzschwelle von 15 % gemäß Modulvorlage verwendet. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im PII um durchschnittlich 0,9 Punkte dargestellt. Auswertung Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch den Schmerz anhand des PII werden folgende Auswertungen dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline inkl. Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Änderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung des PII mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung des PII im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um ≥ 0,9 Punkte.

D1346C00011	Erhebung Der Endpunkt PII wurde zu Studienbeginn vor der ersten Selumetinib-Dosis und nachfolgend einmal je Zyklus bis Zyklus vier, alle zwei Zyklen bis Ende Zyklus zwölf, alle vier Zyklen bis zum Ende Zyklus 24 sowie danach alle sechs Zyklen unter Behandlung und bei Behandlungsende erhoben. Auswertung Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch den Schmerz anhand des PII werden folgende Auswertungen dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline inkl. Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Änderung mit 95 %-KI. Mittlere Veränderung des PII mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11, 41]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Studien **SPRINT und D1346C00011** handelt es sich um einarmige Studien. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Schmerz wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Beeinträchtigung des Schmerzes erfolgte anhand des PII, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Die Erhebung der durch Schmerzen verursachten Beeinträchtigung erfolgte altersabhängig: Bei Patienten, die zum Zeitpunkt bei Baseline zwischen acht und 18 Jahre alt waren, wurde eine Selbstberichterstattung durchgeführt; bei Patienten im Alter von fünf bis 18 Jahren erfolgte zusätzlich eine Elternberichterstattung. Da sie standardisiert erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Zudem waren die Rücklaufquoten für die Studie **SPRINT** sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII durchgehend über 90 % für die Beantwortung aller Fragen (siehe Tabelle 4-104 und Tabelle 4-105). Zu Zyklus 61 war die Visite nur notwendig, wenn diese klinisch indiziert war. Folglich war auch kein hoher Rücklauf zu dieser Visite erwartbar, sodass insgesamt nur zwei (selbstberichtet) bzw. drei (elternberichtet) Patienten an der Beantwortung des Fragebogens teilnahmen.

Zudem waren die Rücklaufquoten der Studie **D1346C00011** sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII durchgehend bei 100 % (siehe Tabelle 4-106 und Tabelle 4-107).

Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schmerz gemessen mittels des PII wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-104: Rücklaufquoten für den „PII – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**≥ 50 % der Fragen beantwortet, n (%)**
PII – selbstberichtet			
Baseline	34	32 (94,1)	33 (97,1)
Zyklus 3	32	30 (93,8)	31 (96,9)
Zyklus 5	32	30 (93,8)	31 (96,9)
Zyklus 9	30	27 (90,0)	29 (96,7)
Zyklus 13	30	28 (93,3)	29 (96,7)
Zyklus 25	23	23 (100,0)	23 (100,0)
Zyklus 37	20	19 (95,0)	20 (100,0)
Zyklus 49	19	18 (94,7)	18 (94,7)
Zyklus 61[a]	16	2 (12,5)	2 (12,5)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Patienten mit erwarteter Antwort.

a: Die Visite zu Zyklus 61 war nur notwendig, wenn diese klinisch angezeigt war. Folglich kamen nur drei Patienten zur Visite, sodass diese Angaben nur ergänzend dargestellt werden.

Quelle: [111]

Tabelle 4-105: Rücklaufquoten für den „PII – elternberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patienten im Alter von 5–18 Jahren (FAS)** **N = 48**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)**	**≥ 50 % der Fragen beantwortet, n (%)**
PII – elternberichtet			
Baseline	48	46 (95,8)	47 (97,9)
Zyklus 3	46	45 (97,8)	46 (100,0)
Zyklus 5	46	43 (93,5)	45 (97,8)
Zyklus 9	43	41 (95,3)	43 (100,0)
Zyklus 13	43	42 (97,7)	43 (100,0)
Zyklus 25	35	35 (100,0)	35 (100,0)
Zyklus 37	29	28 (96,6)	28 (96,6)
Zyklus 49	26	25 (96,2)	25 (96,2)
Zyklus 61[a]	20	3 (15,0)	3 (15,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Patienten mit erwarteter Antwort.

a: Die Visite zu Zyklus 61 war nur notwendig, wenn diese klinisch angezeigt war. Folglich kamen nur drei Patienten zur Visite, sodass diese Angaben nur ergänzend dargestellt werden.

Quelle: [111]

Tabelle 4-106: Rücklaufquoten für den „PII – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (*Safety*-Population)** **N = 11**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PII – selbstberichtet			
Baseline	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 1	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 2	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 3	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 4	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 6	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 8	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 10	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 12	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 16	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 20	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 24	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 28	10	10 (100,0)	10 (100,0)
Zyklus 30	5	5 (100,0)	5 (100,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Patienten mit erwarteter Antwort.
Quelle: [109]

Tabelle 4-107: Rücklaufquoten für den „PII – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	**Alle Patienten im Alter von 5–18 Jahren (*Safety*-Population)** **N = 15**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PII – elternberichtet			
Baseline	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 1	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 2	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 3	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 4	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 6	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 8	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 10	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 12	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 16	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 20	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklsu 24	14	14 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 30	5	5 (100,0)	5 (100,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Patienten mit erwarteter Antwort.
Quelle: [109]

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-108: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – Veränderung gegenüber Baseline – selbstberichtet aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Selbstberichtet Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Baseline	33 1,22 ± 1,499 0,67 0,0–5,5	–
Zyklus 3	31 0,81 ± 0,974 0,50 0,0–3,8	31 -0,43 ± 1,780 0,00 -5,0–3,8
Zyklus 5	31 0,75 ± 0,958 0,40 0,0–3,3	31 -0,49 ± 1,380 -0,33 -3,5–3,3
Zyklus 9	31 0,64 ± 1,029 0,17 0,0–4,2	31 -0,60 ± 1,485 -0,33 -3,8–3,6
Zyklus 13	29 0,56 ± 0,867 0,00 0,0–3,2	29 -0,62 ± 1,062 -0,33 -3,5–0,8
Zyklus 25	23 0,41 ± 1,080 0,00 0,0–5,2	23 -0,59 ± 1,164 -0,17 -4,0–0,7
Zyklus 37	21 0,33 ± 0,712 0,00 0,0–2,7	21 -0,73 ± 1,027 -0,33 -4,0–0,5

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Selbstberichtet Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	18 0,38 ± 0,832 0,08 0,0–3,5	18 -0,55 ± 0,913 -0,17 -3,3–0,3
Zyklus 61	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -0,2–0,0
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Der PII kann berechnet werden, wenn die Hälfte der Items beantwortet wurde. Quelle: [111]		

Tabelle 4-109: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – Veränderung gegenüber Baseline – elternberichtet aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Alle Patienten im Alter von 5–18 Jahren (FAS) N = 48**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Baseline	47 1,50 ± 1,478 1,50 0,0–4,8	–
Zyklus 3	46 0,84 ± 0,998 0,42 0,0–3,7	45 -0,70 ± 1,348 -0,33 -3,8–2,2

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Alle Patienten im Alter von 5–18 Jahren (FAS) N = 48**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max
Zyklus 5	44 0,84 ± 1,122 0,33 0,0–4,0	43 -0,74 ± 1,567 -0,50 -3,5–4,0
Zyklus 9	46 0,85 ± 1,158 0,25 0,0–3,7	45 -0,67 ± 1,617 -0,83 -4,0–3,7
Zyklus 13	43 0,67 ± 1,150 0,17 0,0–6,0	42 -0,81 ± 1,619 -0,75 -3,7–4,3
Zyklus 25	35 0,53 ± 0,972 0,00 0,0–3,8	34 -0,73 ± 1,212 -0,33 -3,3–2,2
Zyklus 37	29 0,39 ± 0,646 0,00 0,0–2,0	28 -0,89 ± 1,134 -0,42 -3,7–0,7
Zyklus 49	25 0,41 ± 0,955 0,00 0,0–4,0	24 -0,85 ± 1,187 -0,58 -3,8–1,8
Zyklus 61	3 0,39 ± 0,674 0,00 0,0–1,2	3 -1,06 ± 2,275 0,0 -3,7–0,5

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Der PII kann berechnet werden, wenn die Hälfte der Items beantwortet wurde.

Quelle: [111, 115]

Die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline bei den Untersuchungen vor den jeweiligen Behandlungszyklen drei, fünf, neun, 13, 25, 37, 49 und 61 sind für den selbstberichteten PII der Kinder und Jugendlichen im Alter von acht bis 18 Jahren bei Baseline in Tabelle 4-108 sowie für den durch die Eltern- oder Erziehungsberechtigten beurteilten PII (für Kinder und Jugendliche im Alter von fünf Jahre bis 18 Jahren) in Tabelle 4-109 dargestellt.

Bei Baseline wurden die Beeinträchtigungen der Patienten durch die empfundenen Schmerzen als sehr heterogen bewertet. Manche Patienten wiesen zu Baseline keine Beeinträchtigungen auf (PII selbstberichtet und PII elternberichtet = 0), während andere Patienten erhebliche Beeinträchtigungen durch die Schmerzen erfahren haben (PII selbstberichtet = 5,5 und PII elternberichtet = 4,8). So wurde bei Baseline die Beeinträchtigung durch die Schmerzen von den Kindern und Jugendlichen selbst im Durchschnitt mit einem Wert von 1,22 ± 1,499 und von den Eltern und Erziehungsberechtigten mit 1,50 ± 1,478 eingestuft. Diese Variabilität spiegelt die Versorgungsrealität wider.

Über den Studienverlauf ist unter Behandlung mit Selumetinib eine Reduktion der schmerzbedingten Beeinträchtigung anhand des selbstberichteten als auch des elternberichteten PII zu beobachten. Die prozentuale Beeinträchtigung nahm bis vor der Untersuchung des Zyklus 13 stetig ab (selbstberichtet: -0,62 ± 1,062 Punkte; elternberichtet: -0,81 ± 1,619 Punkte) und blieb im Verlauf mit Ausnahme kleinerer Schwankungen stabil. Zudem wird ab dem Zyklus 13 für den selbstberichteten bzw. Ab dem Zyklus 25 für den elternberichteten PII ein medianer absoluter PII von 0,00 erreicht, d. h., dass über die Hälfte der Patienten zu diesem Zeitpunkt „überhaupt nicht“ von ihren Schmerzen beeinträchtigt werden. Dies unterstreicht die Wirksamkeit der Behandlung mit Selumetinib und den Mehrwert für die Patienten in der Versorgung.

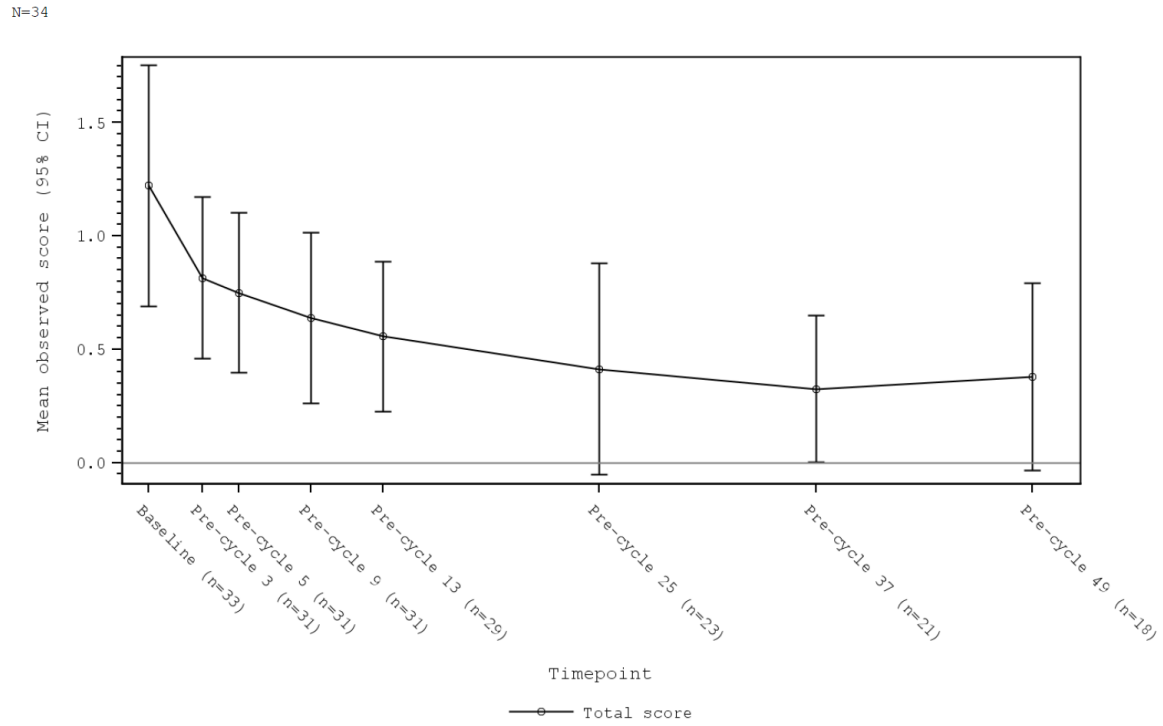


Abbildung 4-55: PII – selbstberichtetet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

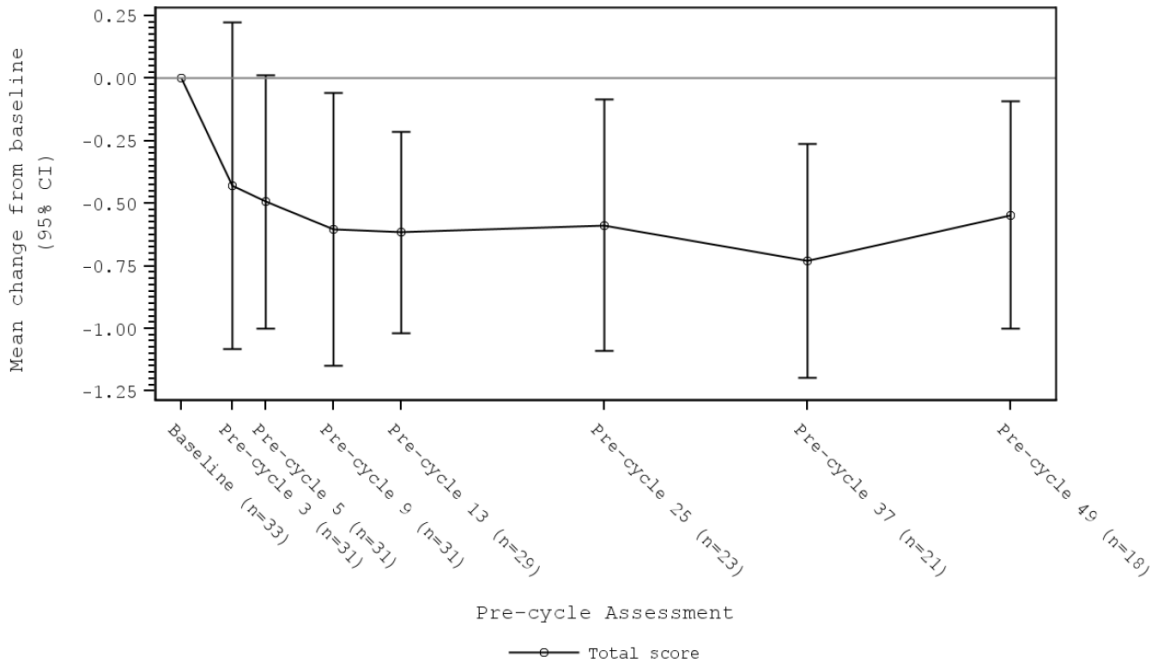


Abbildung 4-56: PII – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

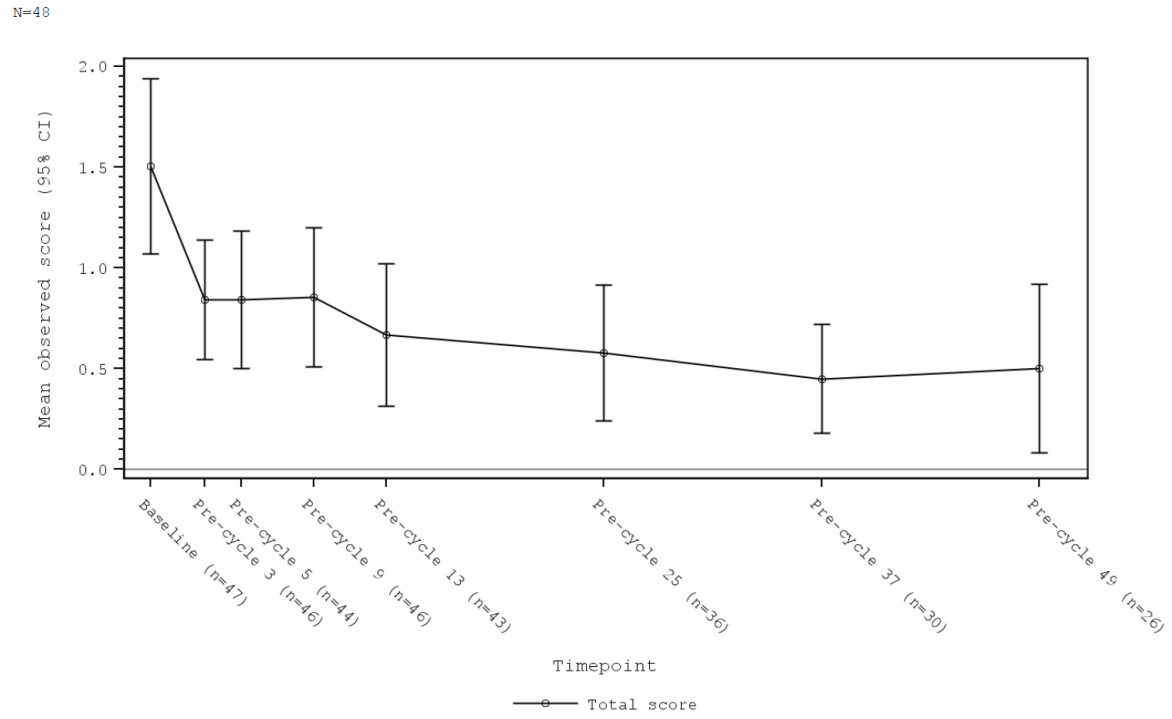


Abbildung 4-57: PII – elternberichtet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

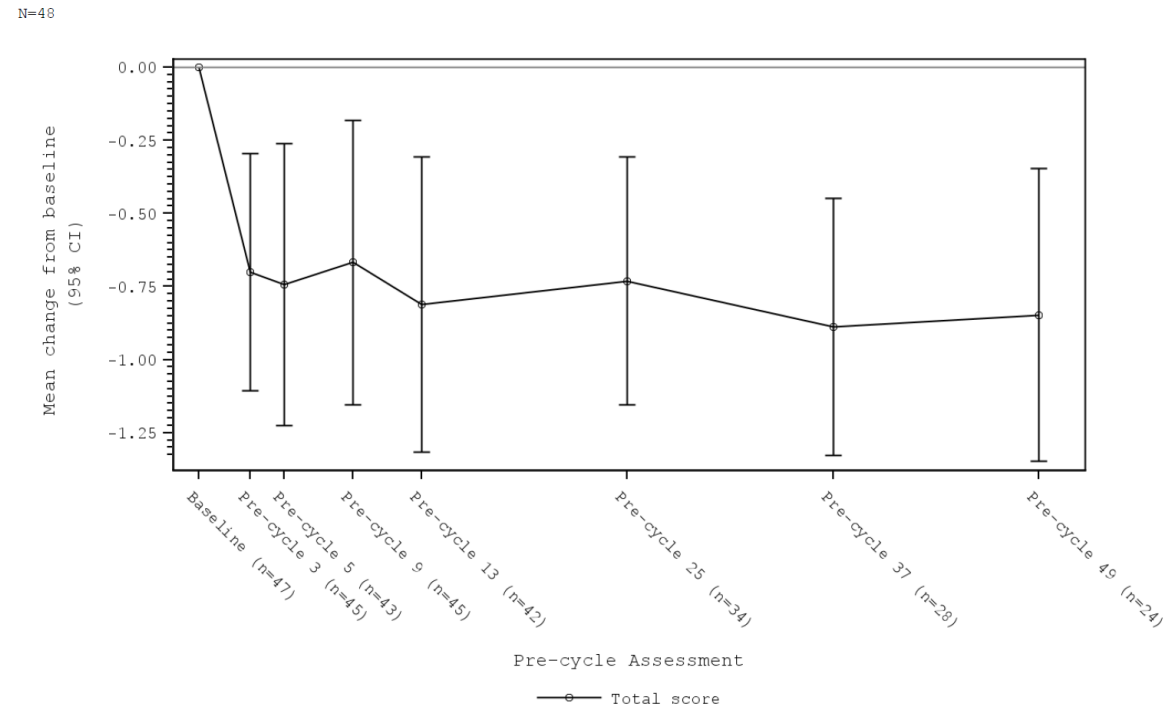


Abbildung 4-58: PII – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

MMRM-Analyse

Tabelle 4-110: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – MMRM – Selbstberichtet aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren** **FAS** **N = 50**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PII selbstberichtet					
Zyklus 3	31	-0,34	0,150	[-0,63; -0,04]	0,026
Zyklus 5	31	-0,43	0,150	[-0,72; -0,13]	0,005
Zyklus 9	31	-0,54	0,150	[-0,83; -0,24]	< 0,001
Zyklus 13	29	-0,64	0,153	[-0,94; -0,33]	< 0,001
Zyklus 25	23	-0,66	0,174	[-1,00; -0,31]	< 0,001
Zyklus 37	21	-0,79	0,182	[-1,15; -0,43]	< 0,001
Zyklus 49	18	-0,69	0,199	[-1,08; -0,30]	< 0,001
Zyklus 61	2	–	–	–	–

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: [111]

Tabelle 4-111: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – MMRM – Elternberichtet aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 5–18 Jahren FAS N = 50**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PII elternberichtet					
Zyklus 3	45	-0,63	0,140	[-0,91; -0,36]	< 0,001
Zyklus 5	43	-0,66	0,143	[-0,94; -0,38]	< 0,001
Zyklus 9	45	-0,59	0,140	[-0,87; -0,31]	< 0,001
Zyklus 13	42	-0,75	0,145	[-1,04; -0,47]	< 0,001
Zyklus 25	34	-0,82	0,162	[-1,14; -0,50]	< 0,001
Zyklus 37	28	-1,00	0,179	[-1,35; -0,65]	< 0,001
Zyklus 49	24	-1,10	0,199	[-1,49; -0,71]	< 0,001
Zyklus 61	3	–	–	–	–

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: [111]

Diese positiven therapeutischen Effekte durch Selumetinib wurden durch die MMRM-Analyse bestätigt, in welcher sich statistisch signifikante Verbesserungen sowohl für den selbstberichteten PII als auch für den elternberichteten PII zu jedem Erhebungszeitpunkt unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten. Die Kriterien zur Berechnung des MMRM-Modells waren zu Zyklus 61 nicht erfüllt, sodass keine Ergebnisse ausgewiesen sind. Der jeweilige Verlauf der adjustierten Mittelwerte gegenüber Baseline kann der Abbildung 4-59 und Abbildung 4-60 entnommen werden. Auch hinsichtlich der Beeinträchtigung durch den Schmerz konnten bereits zu Zyklus drei positive und signifikante Effekte durch die Behandlung mit Selumetinib erzielt werden.

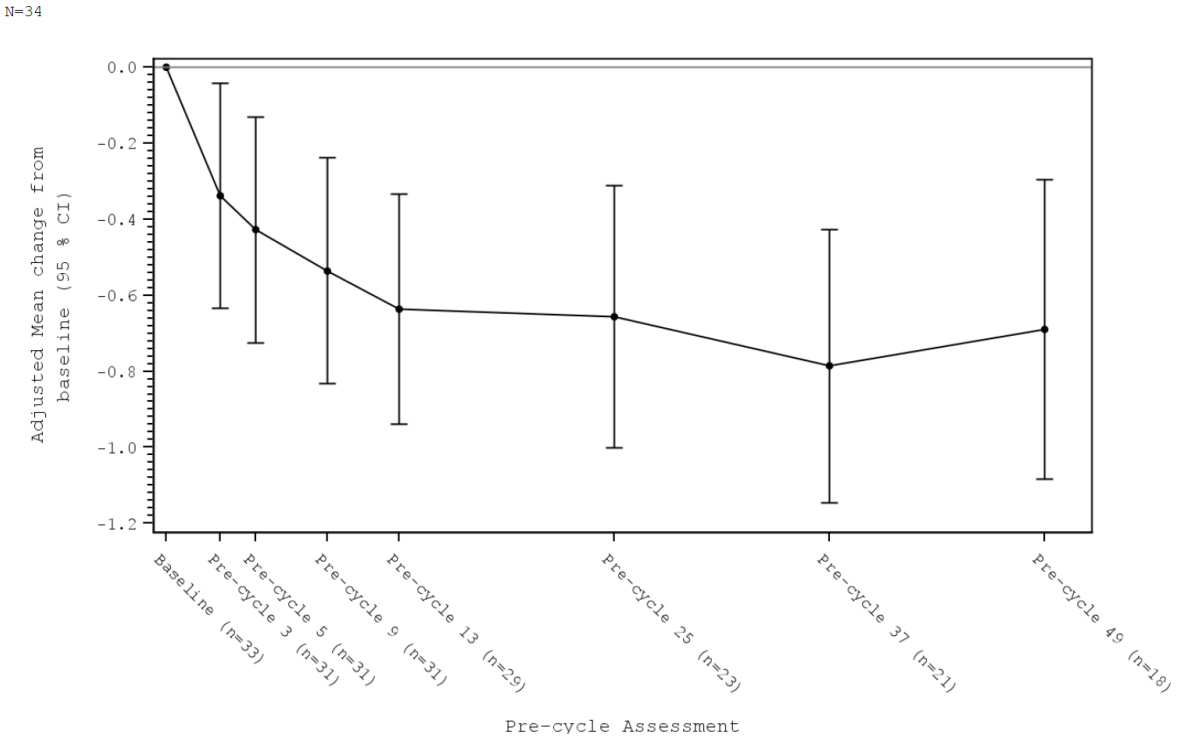


Abbildung 4-59: PII – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

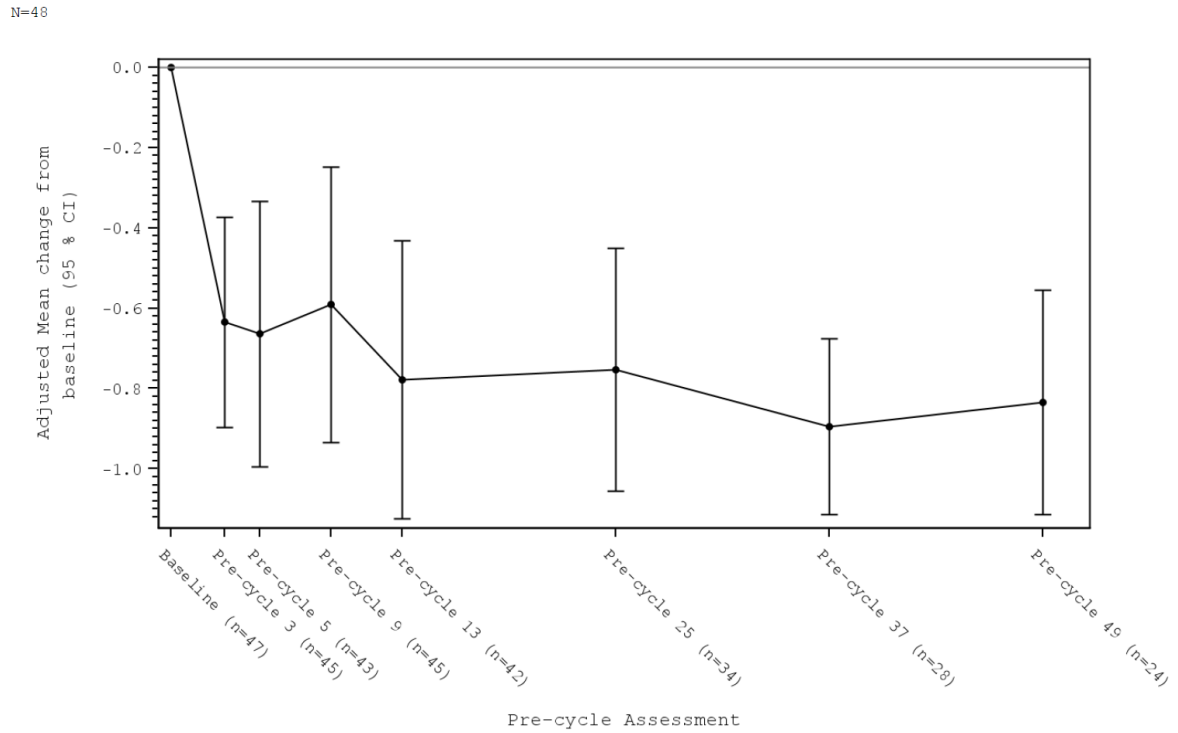


Abbildung 4-60: PII – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

Responderanalysen

Tabelle 4-112: Ergebnisse für den Endpunkt „PII – Responderanalysen“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 0,9 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 0,9 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Selbstberichtet (8–18 Jahre)		
Zyklus 3	7/31 (22,6) [9,6; 41,1]	5/31 (16,1) [5,5; 33,7]
Zyklus 5	9/31 (29,0) [14,2; 48,0]	2/31 (6,5) [0,8; 21,4]
Zyklus 9	9/31 (29,0) [14,2; 48,0]	1/31 (3,2) [0,1; 16,7]
Zyklus 13	9/29 (31,0) [15,3; 50,8]	0/29 (0,0) [0,0; 11,9]
Zyklus 25	6/23 (26,1) [10,2; 48,4]	0/23 (0,0) [0,0; 14,8]
Zyklus 37	8/21 (38,1) [18,1; 61,6]	0/21 (0,0) [0,0; 16,1]
Zyklus 49	5/18 (27,8) [9,7; 53,5]	0/18 (0,0) [0,0; 18,5]
Zyklus 61	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	12/31 (38,7) [21,8; 57,8]	5/31 (16,1) [5,5; 33,7]
Elternberichtet (5–18 Jahre)		
Zyklus 3	19/45 (42,2) [27,7; 57,8]	5/45 (11,1) [3,7; 24,1]
Zyklus 5	19/43 (44,2) [29,1; 60,1]	3/43 (7,0) [1,5; 19,1]
Zyklus 9	22/45 (48,9) [33,7; 64,2]	6/45 (13,3) [5,1; 26,8]
Zyklus 13	21/42 (50,0) [34,2; 65,8]	4/42 (9,5) [2,7; 22,6]
Zyklus 25	14/34 (41,2) [24,6; 59,3]	3/34 (8,8) [1,9; 23,7]
Zyklus 37	11/28 (39,3) [21,5; 59,4]	0/28 (0,0) [0,0; 12,3]
Zyklus 49	11/24 (45,8) [25,6; 67,2]	1/24 (4,2) [0,1; 21,1]
Zyklus 61	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Gesamt	25/45 (55,6) [40,0; 70,4]	9/45 (20,0) [9,6; 34,6]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten.

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: [113]

Weiterhin wurden für den gegenwärtigen Datenschnitt vom 31. März 2021 der Studie **SPRINT** Responderanalysen durchgeführt, um die Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 0,9 Punkte (entsprechend 15 % der Modulvorlage) in der Beeinträchtigung des Schmerzes zu bestimmen (siehe Tabelle 4-112).

Eine klinisch relevante Verbesserung wurde im selbstberichteten PII bei 38,7 % (12/31) und im elternberichteten PII bei 55,6 % der Patienten (25/45) über den gesamten Studienverlauf erreicht. Die Ergebnisse je Visite spiegeln überwiegend ein vergleichbares Ergebnis wider. Eine Verschlechterung um mindestens 0,9 Punkte trat sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII je Visite überwiegend deutlich unter 10 % ein.

Diese Ergebnisse belegen, dass sich unter der Behandlung mit Selumetinib die schmerzbedingten Beeinträchtigungen im Alltag der Patienten spürbar reduzieren.

Studie D1346C00011

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-113: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – Veränderung gegenüber Baseline – selbstberichtet aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **Alle Patienten im Alter von 8–17 Jahren (*Safety*-Population)** **N = 11**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Baseline	11 0,80 ± 0,927 0,67 0,0–2,8	–
Zyklus 4	11 0,26 ± 0,462 0,00 0,0–1,3	11 -0,55 ± 0,922 -0,67 -1,8–1,3
Zyklus 12	11 0,03 ± 0,101 0,00 0,0–0,3	11 -0,77 ± 0,857 -0,67 -2,5–0,0
Zyklus 24	10 0,05 ± 0,112 0,00 0,0–0,3	10 -0,83 ± 0,857 -0,75 -2,5–0,0

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Der PII kann berechnet werden, wenn die Hälfte der Items beantwortet wurde.

Quelle: [109]

Tabelle 4-114: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – Veränderung gegenüber Baseline – elternberichtet aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Elternberichtet** **Alle Patienten im Alter von 5–17 Jahren (*Safety*-Population)** **N = 15**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Baseline	15 0,87 ± 1,008 0,17 0,0–2,7	–
Zyklus 3	15 0,37 ± 0,785 0,00 0,0-2,7	15 -0,50 ± 0,996 0,00 -2,3–1,5
Zyklus 4	15 0,22 ± 0,771 0,00 0,0–3,0	15 -0,64 ± 0,915 0,00 -2,3–0,3
Zyklus 12	15 0,26 ± 0,654 0,00 0,0–2,2	15 -0,61 ± 1,159 0,00 -2,3–2,2
Zyklus 24	14 0,29 ± 0,802 0,00 0,0–3,0	14 -0,64 ± 1,076 0,00 -2,7–0,7

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Der PII kann berechnet werden, wenn die Hälfte der Items beantwortet wurde.

Quelle: [109]

Die mittleren Veränderungen gegenüber Baseline sind für den selbstberichteten PII der Kinder und Jugendlichen im Alter von acht Jahre bis 17 Jahren bei Studienbeginn in Tabelle 4-113 sowie für den durch die Eltern- oder Erziehungsberechtigten beurteilten PII (für Kinder und Jugendliche im Altern von fünf Jahre bis 17 Jahren) in Tabelle 4-114 dargestellt.

Die selbstberichteten und von den Eltern angegebenen PII-Gesamtwerte nahmen mit Zyklus eins ab und sanken bis zum Zyklus vier weiter. Die Beeinträchtigung der täglichen Funktionen durch die Schmerzen nahmen folglich im Verlauf der Studie ab. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die Selbsteinschätzung betrug -0,55 und -0,77 Punkte zu Zyklus vier, bzw. Zyklus zwölf. Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für den elternberichteten PII lag bei -0,64, und -0,61 Punkte zu Zyklus vier und Zyklus zwölf.

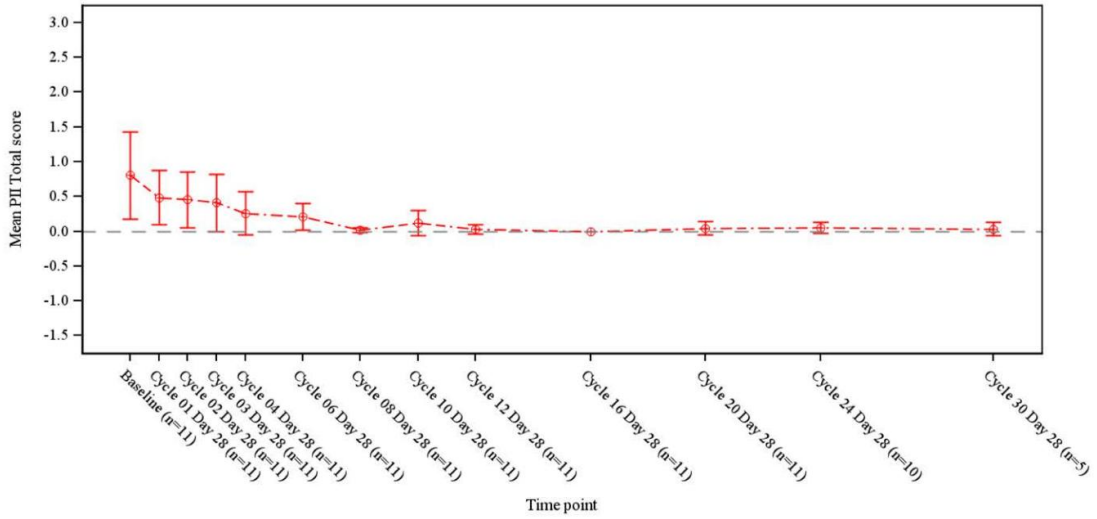


Abbildung 4-61: PII – selbstberichtetet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

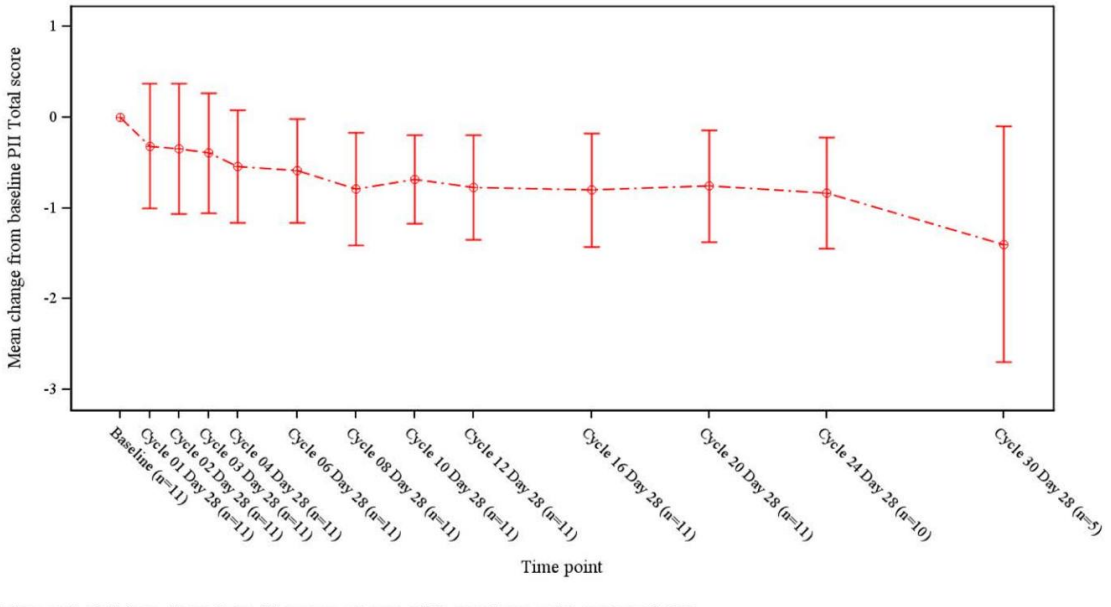


Abbildung 4-62: PII – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

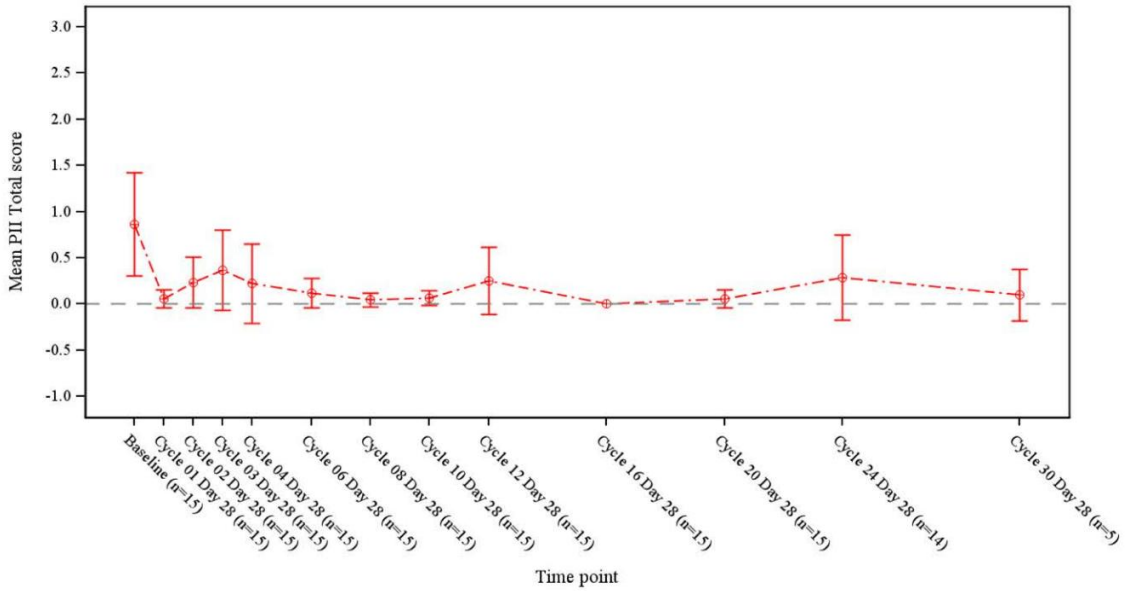


Abbildung 4-63: PII – elternberichtet – Zeitliche Veränderung des absoluten Wertes im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

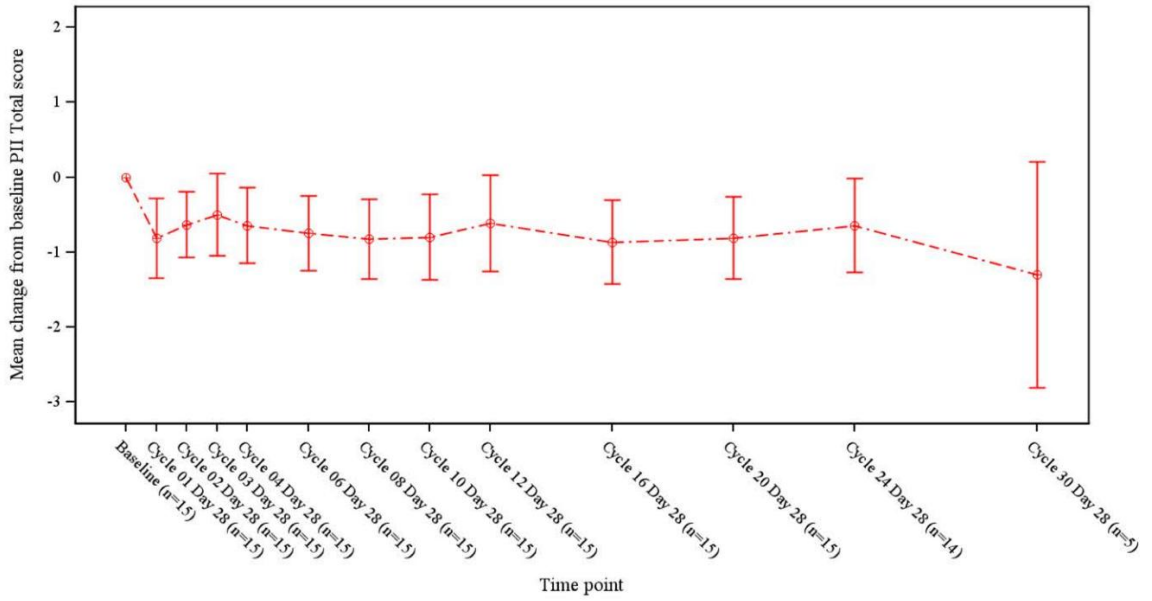


Abbildung 4-64: PII – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

MMRM-Analyse

Tabelle 4-115: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – MMRM – Selbstberichtet aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**			
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (*Safety*-Population) N = 11**			
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**
PII selbstberichtet				
Zyklus 1	11	-0,3	0,11	[-0,6; -0,1]
Zyklus 2	11	-0,4	0,11	[-0,6; -0,1]
Zyklus 3	11	-0,4	0,11	[-0,6; -0,2]
Zyklus 4	11	-0,6	0,11	[-0,8; -0,3]
Zyklus 6	11	-0,6	0,11	[-0,8; -0,4]
Zyklus 8	11	-0,8	0,11	[-1,0; -0,6]
Zyklus 10	11	-0,7	0,11	[-0,9; -0,5]
Zyklus 12	11	-0,8	0,11	[-1,0; -0,6]
Zyklus 16	11	-0,8	0,11	[-1,0; -0,6]
Zyklus 20	11	-0,8	0,11	[-1,0; -0,5]
Zyklus 24	10	-0,8	0,12	[-1,0; -0,5]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: [109]

Tabelle 4-116: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz: PII“ – MMRM – Elternberichtet aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**			
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (*Safety*-Population) N = 11**			
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**
PII elternberichtet				
Zyklus 1	15	-0,8	0,12	[-1,1; -0,6]
Zyklus 2	15	-0,6	0,12	[-0,9; -0,4]
Zyklus 3	15	-0,5	0,12	[-0,7; -0,3]
Zyklus 4	15	-0,6	0,12	[-0,9; -0,4]
Zyklus 6	15	-0,7	0,12	[-1,0; -0,5]
Zyklus 8	15	-0,8	0,12	[-1,1; -0,6]
Zyklus 10	15	-0,8	0,12	[-1,0; -0,6]
Zyklus 12	15	-0,6	0,12	[-0,9; -0,4]
Zyklus 16	15	-0,9	0,12	[-1,1; -0,6]
Zyklus 20	15	-0,8	0,12	[-1,1; -0,6]
Zyklus 24	14	-0,6	0,13	[-0,8; -0,3]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: [109]

Diese positiven therapeutischen Effekte durch Selumetinib wurden durch die MMRM-Analyse bestätigt, in welcher sich statistisch signifikante Verbesserungen sowohl für den selbstberichteten PII (ab Zyklus vier) als auch für den elternberichteten PII (zu jedem Erhebungszeitpunkt) unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten. Der jeweilige Verlauf der adjustierten Mittelwerte gegenüber Studienbeginn kann der Abbildung 4-65 und Abbildung 4-66 entnommen werden.

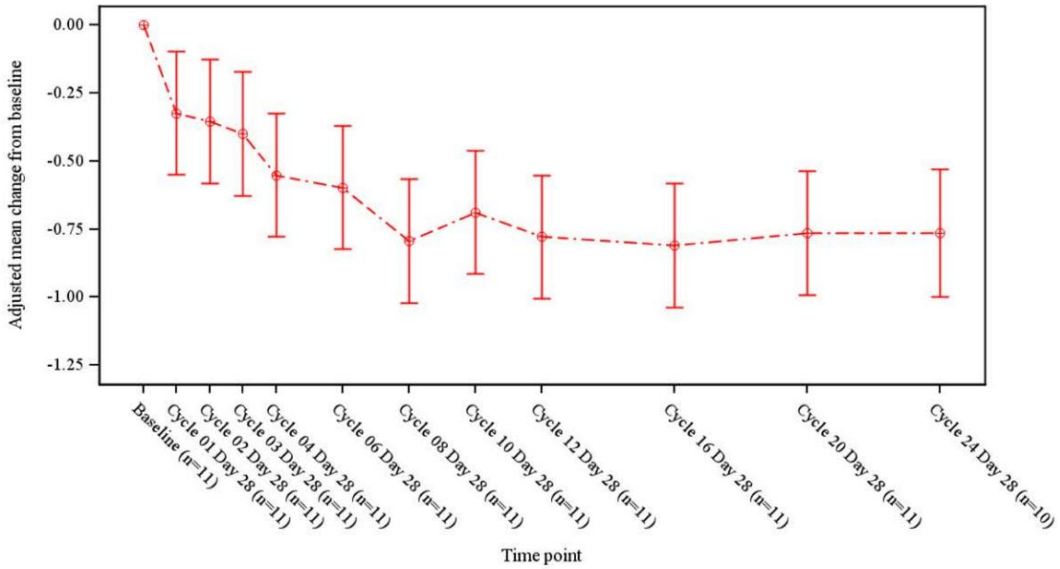


Abbildung 4-65: PII – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

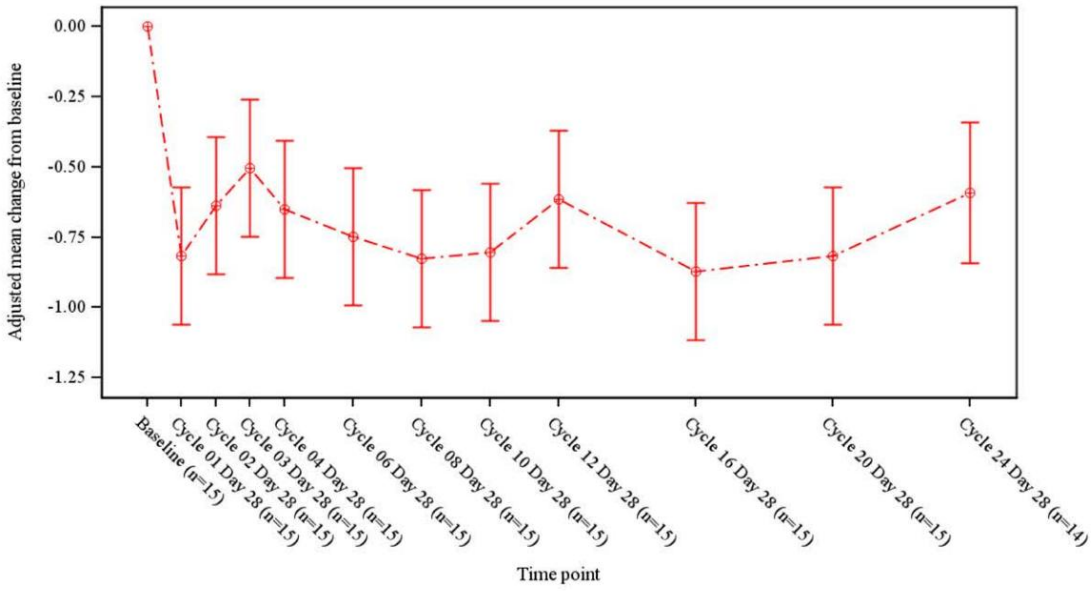


Abbildung 4-66: PII – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum

einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Auf eine Metaanalyse wurde verzichtet, da die einarmigen Studien jeweils eigenständige Erkenntnisse liefern, die im jeweiligen Kontext bewertet wurden. Zudem ist die Teilnehmerzahl in den einzelnen Studien gering, was die Aussagekraft einer aggregierten Analyse einschränken würde. Stattdessen wurde eine qualitative Gegenüberstellung gewählt, um Wirksamkeit und Sicherheit differenziert und nachvollziehbar darzustellen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.7 Endpunkt: Motorfunktion: PROMIS – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-117: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: PROMIS“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Zur patientenberichteten Erfassung der Veränderung der Motorfunktion wird der PROMIS-Fragebogen (Patient Reported Outcome Measurement Information System) für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten (Pediatric Short Form v1.0 (**SPRINT**) bzw. Pediatric Short Form v2.0 (**D1346C00011**)) erhoben (42). Das PROMIS-Instrument ist ein valides und reliables Instrument mit hoher Flexibilität, bei dem mehrere Fragestellungen in diesem Instrument vorhandener Itembänke flexibel miteinander verbunden werden können (43, 44, 42). Die PROMIS-Skala zur Motorfunktion bewertet die Bereiche Mobilität und Funktion der oberen Extremitäten innerhalb der letzten sieben Tage und beinhaltet Items zur Mobilität wie „Ich kann eine Treppe hinaufgehen, ohne mich an etwas festzuhalten“ und Items der oberen Extremitäten wie „Ich kann mein Hemd oder meine Hose zuknöpfen“. Die Kurzversionen (Short Form) bestehen jeweils aus acht Items unter Verwendung einer 5-Punkte-Likert-Skala (0 = „kann ich nicht“, 4 = „kann ich ohne Schwierigkeiten“). Die Rohwerte wurden in T-Scores (transformed scores) umgewandelt, die auf Referenzdaten aus der US-amerikanischen Allgemeinbevölkerung basieren (45). Beim T-Score ist 50 der Mittelwert der US Referenzpopulation und 10 die Standardabweichung (s) dieser Population. Sowohl die Rohwerte als auch die T-Scores wurden separat ausgewertet. Höhere Werte zeigen hierbei eine bessere Motorfunktion an. Der Fragebogen wurde bei Kindern ab acht Jahren mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion von ihnen selbst sowie der analoge Elternbericht bei Kindern ab fünf Jahren mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion von den Eltern ausgefüllt. Ob eine PN assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied der Prüfarzt bei Baseline auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen. Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt.
	Erhebung Die Beurteilung der Motorfunktion mittels des PROMIS-Fragebogen wurde zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen drei, fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Zyklen sowie bei Behandlungsende erhoben. Schwellenwert Für den PROMIS wurde post hoc als Schwelle der klinischen Relevanz auf Basis der Modulvorlage eine MID festlegt, die genau 15 % der Skalenspannweite umfasst. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung im PROMIS um durchschnittlich 4,8 Punkte im Rohwert dargestellt. Dieses Relevanzschwelle entspricht dem in der Studie eingesetzten Fragebogen und ist für alle Skalen (selbstberichtet und elternberichtet) übertragbar. Auswertung Für den Endpunkt Motorfunktion: PROMIS werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline sowohl für den Rohwert als auch den T-Score mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. Graphischer Darstellung der mitteleren Änderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung der selbst- oder elternberichteten Motorfunktion erhoben mittels PROMIS mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM.

	• Responderanalysen: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung sowie Verschlechterung im Rohwert des PROMIS im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um ≥ 4,8 Punkte.
D1346C00011	Erhebung Der Endpunkt PROMIS wurde zu Studienbeginn vor der ersten Selumetinib-Dosis und nachfolgend einmal je Zyklus bis Zyklus vier, alle zwei Zyklen bis Ende Zyklus zwölf, alle vier Zyklen bis zum Ende Zyklus 24 sowie danach alle sechs Zyklen unter Behandlung und bei Behandlungsende erhoben. Auswertung Für den Endpunkt Motorfunktion: PROMIS werden folgende Auswertungen auf Basis der Safety-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Studienbeginn sowohl für den Rohwert als auch den T-Score mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. Graphischer Darstellung der mitteleren Änderung mit 95 %-KI. Mittlere Veränderung der selbst- oder elternberichteten Motorfunktion erhoben mittels PROMIS mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung der Mittelwerte mittels MMRM.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11, 41]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Studien **SPRINT und D1346C00011** handelt es sich um einarmige Studien. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Motorfunktion erhoben mittels PROMIS wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der selbstberichteten Motorfunktion erfolgte mittels PROMIS, welches ein valides und anerkanntes Instrument ist. Da der PROMIS standardisiert erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Motorfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Zudem wurde bei der Studie **SPRINT** der komplette Fragebogen von über 75 % der Patienten (mit Ausnahme des Zyklus 37 der elternberichteten Itembank Mobilität (5 bis 7 Jahre)) und für mindestens eine Frage konsistent von ebenfalls über 75 % der Patienten beantwortet (siehe Tabelle 4-118 und Tabelle 4-119).

Zudem waren die Rücklaufquoten in der Studie **D1346C00011** sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PROMIS durchgehend bei 100 % (siehe Tabelle 4-120 und Tabelle 4-121).

Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorfunktion gemessen mittels des PROMIS wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-118: Rücklaufquoten für den „PROMIS – selbstberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 24**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n**
PROMIS selbstberichtet – Mobilität			
Baseline	24	16 (66,7)	23 (95,8)
Zyklus 3	23	18 (78,3)	21 (91,3)
Zyklus 5	23	21 (91,3)	22 (95,7)
Zyklus 9	21	20 (95,2)	20 (95,2)
Zyklus 13	21	20 (95,2)	20 (95,2)
Zyklus 25	14	12 (85,7)	14 (100,0)
Zyklus 37	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 49	10	9 (90,0)	10 (100,0)
PROMIS selbstberichtet – obere Extremitäten			
Baseline	24	19 (79,2)	22 (91,7)
Zyklus 3	23	18 (78,3)	21 (91,3)
Zyklus 5	23	21 (91,3)	22 (95,7)
Zyklus 9	21	20 (95,2)	20 (95,2)
Zyklus 13	21	19 (90,5)	20 (95,2)
Zyklus 25	14	14 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 37	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 49	10	10 (100,0)	10 (100,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Patienten mit erwarteter Antwort.
Quelle: [111]

Tabelle 4-119: Rücklaufquoten für den „PROMIS – elternberichtet (5–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patienten im Alter von 5–7 Jahren (FAS)** **N = 9**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PROMIS – elternberichtet – Itembank Mobilität			
Baseline	9	7 (77,8)	8 (88,9)
Zyklus 3	9	9 (100,0)	9 (100,0)
Zyklus 5	9	8 (88,9)	8 (88,9)
Zyklus 9	8	8 (100,0)	8 (100,0)
Zyklus 13	8	8 (100,0)	8 (100,0)
Zyklus 25	7	6 (85,7)	6 (85,7)
Zyklus 37	5	3 (60,0)	4 (80,0)
Zyklus 49	3	3 (100,0)	3 (100,0)
PROMIS – elternberichtet – Itembank obere Extremitäten			
Baseline	9	7 (77,8)	8 (88,9)
Zyklus 3	9	9 (100,0)	9 (100,0)
Zyklus 5	9	8 (88,9)	8 (88,9)
Zyklus 9	8	8 (100,0)	8 (100,0)
Zyklus 13	8	8 (100,0)	8 (100,0)
Zyklus 25	7	6 (85,7)	6 (85,7)
Zyklus 37	5	4 (80,0)	4 (80,0)
Zyklus 49	3	3 (100,0)	3 (100,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Patienten mit erwarteter Antwort.

Die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PROMIS für die Altersgruppen 5–18 Jahre und 8–18 Jahre erfolgt in Anhang 4-G.

Quelle: [113]

Tabelle 4-120: Rücklaufquoten für den „PROMIS – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (*Safety*-Population) N = 11**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PROMIS – selbstberichtet			
Baseline	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 1	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 2	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 3	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 4	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 6	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 8	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 10	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 12	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 16	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 20	11	11 (100,0)	11 (100,0)
Zyklus 24	10	10 (100,0)	10 (100,0)
Zyklus 30	5	5 (100,0)	5 (100,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Patienten mit erwarteter Antwort.
Quelle: [109]

Tabelle 4-121: Rücklaufquoten für den „PROMIS – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Alle Patienten im Alter von 5–18 Jahren (*Safety*-Population) N = 15**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PROMIS – elternberichtet			
Baseline	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 1	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 2	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 3	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 4	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 6	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 8	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 10	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 12	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 16	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 20	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 24	14	14 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 30	5	5 (100,0)	5 (100,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Patienten mit erwarteter Antwort.
Quelle: [109]

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-122: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – Veränderung gegenüber Baseline – Selbstberichtet (8–18 Jahre) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **8–18 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Itembank Mobilität – T-Score		
Baseline	23 46,57 ± 6,537 45,80 32,3–58,5	–
Zyklus 3	21 46,32 ± 7,437 46,70 30,3–58,5	21 0,60 ± 6,529 0,00 -18,0–11,2
Zyklus 5	22 47,93 ± 7,131 45,75 36,9–58,5	22 1,90 ± 5,868 1,45 -14,1–14,4
Zyklus 9	22 47,17 ± 7,221 46,55 30,9–58,5	22 1,15 ± 8,160 1,50 -20,0–15,7
Zyklus 13	20 48,02 ± 6,683 48,00 38,3–58,5	20 1,82 ± 6,937 0,70 -17,9–14,4
Zyklus 25	14 50,31 ± 7,294 50,00 37,4–58,5	14 2,98 ± 8,410 2,20 -14,0–15,5

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **8–18 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	12 49,14 ± 7,361 48,70 33,2–58,5	12 1,45 ± 6,449 0,00 -10,3–14,4
Zyklus 49	10 49,30 ± 10,613 51,15 26,8–58,5	10 0,91 ± 11,632 0,75 -25,5–15,7
Itembank Mobilität – Rohwert		
Baseline	23 27,4 ± 4,52 29,0 15–32	–
Zyklus 3	21 27,5 ± 4,37 28,0 15–32	21 0,4 ± 3,68 0,0 -8–9
Zyklus 5	22 28,2 ± 3,42 29,0 20–32	22 1,0 ± 2,63 1,0 -5–6
Zyklus 9	22 28,4 ± 3,95 29,0 15–32	22 1,1 ± 3,89 1,0 -9–6
Zyklus 13	20 28,7 ± 3,13 30,0 22–32	20 1,5 ± 3,41 1,5 -7–11
Zyklus 25	14 29,6 ± 3,18 30,0 20–32	14 1,1 ± 2,48 1,5 -3–6

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Selbstberichtet 8–18 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	12 29,3 ± 4,09 30,5 17–32	12 0,8 ± 2,53 0,5 -4–5
Zyklus 49	10 28,1 ± 6,87 31,0 11–32	10 -0,6 ± 7,15 0,5 -20–6
Itembank obere Extremitäten – T-Score		
Baseline	22 45,95 ± 12,908 52,50 20,4–56,7	–
Zyklus 3	21 45,84 ± 12,238 48,00 18,7–56,7	21 0,40 ± 6,897 0,00 -15,8–14,1
Zyklus 5	22 45,38 ± 10,923 46,15 21,9–56,7	21 -0,02 ± 5,310 0,00 -16,5–7,9
Zyklus 9	22 44,69 ± 11,139 46,40 24,8–56,7	21 -1,32 ± 10,199 0,00 -25,8–13,5
Zyklus 13	20 47,38 ± 10,853 52,75 25,5–56,7	19 1,58 ± 6,894 0,00 -16,7–11,4
Zyklus 25	14 49,94 ± 9,857 56,70 29,6–56,7	13 3,34 ± 8,124 2,70 -18,1–14,2

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **8–18 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	12 50,23 ± 9,004 56,70 30,9–56,7	11 6,52 ± 10,821 8,40 -18,1–20,2
Zyklus 49	10 50,45 ± 7,821 53,35 33,7–56,7	9 6,47 ± 10,854 8,40 -12,8–21,0
Itembank obere Extremitäten – Rohwert		
Baseline	22 26,9 ± 7,47 31,5 9–32	–
Zyklus 3	21 27,4 ± 7,19 31,0 9–32	21 0,8 ± 3,75 0,0 -8–10
Zyklus 5	22 27,2 ± 6,32 29,5 10–32	21 0,5 ± 3,34 0,0 -8–7
Zyklus 9	22 26,8 ± 6,01 30,5 13–32	21 0,0 ± 4,55 0,0 -11–11
Zyklus 13	20 27,9 ± 6,09 31,5 14–32	19 1,2 ± 3,57 0,0 -5–10
Zyklus 25	14 29,7 ± 4,23 32,0 17–32	13 2,3 ± 4,59 1,0 -5–11

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Selbstberichtet 8–18 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 24**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	12 30,0 ± 3,54 32,0 20–32	11 3,6 ± 5,85 1,0 -5–13
Zyklus 49	10 30,4 ± 3,06 31,5 22–32	9 4,4 ± 6,77 1,0 -2–15
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Quelle: [111]		

Tabelle 4-123: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet (5–7 Jahre) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet 5–7 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 9**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Itembank Mobilität – T-Score		
Baseline	8 36,15 ± 5,873 36,30 27,3–44,9	–
Zyklus 3	9 38,44 ± 5,708 40,60 28,9–46,8	8 2,00 ± 3,318 1,15 -0,2–10,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet 5–7 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 9**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	8 42,38 ± 8,945 44,00 27,7–56,5	7 5,60 ± 6,320 5,20 -3,3–16,0
Zyklus 9	9 41,48 ± 7,633 40,80 30,9–56,5	8 4,68 ± 5,744 3,45 -0,8–16,1
Zyklus 13	8 42,80 ± 7,657 42,25 30,6–56,5	7 3,96 ± 4,020 3,30 -1,4–10,6
Zyklus 25	6 38,87 ± 6,549 41,05 28,0–46,8	5 1,44 ± 4,638 0,70 -3,7–9,0
Zyklus 37	4 41,50 ± 10,715 38,75 32,0–56,5	3 1,07 ± 3,553 0,90 -2,4–4,7
Zyklus 49	3 36,63 ± 7,160 40,10 28,4–41,4	2 n. b. ± n. b. n. e. 0,9–1,1
Itembank Mobilität – Rohwert		
Baseline	8 21,9 ± 6,92 23,5 10–30	–
Zyklus 3	9 24,3 ± 6,87 28,0 12–31	8 2,0 ± 3,78 1,0 -3–10

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet 5–7 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 9**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	8 26,3 ± 7,81 30,0 11–32	7 3,4 ± 4,28 4,0 -4–9
Zyklus 9	9 26,4 ± 5,64 28,0 16–32	8 4,0 ± 3,96 3,5 0–10
Zyklus 13	8 27,3 ± 5,65 29,5 15–32	7 3,7 ± 4,19 5,0 -2–11
Zyklus 25	6 24,8 ± 7,60 28,5 11–31	5 1,8 ± 5,45 1,0 -5–10
Zyklus 37	4 25,0 ± 6,78 25,5 17–32	3 1,3 ± 5,51 1,0 -4–7
Zyklus 49	3 22,0 ± 9,64 26,0 11–29	2 n. b. ± n. b. n. e. 1–1
Itembank obere Extremitäten – T-Score		
Baseline	8 35,23 ± 12,897 32,85 14,0–54,8	–
Zyklus 3	9 36,12 ± 10,814 40,00 16,6–54,8	8 0,21 ± 4,491 0,10 -5,9–8,4

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **5–7 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 9**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	8 36,21 ± 13,468 33,45 17,6–54,8	7 2,60 ± 4,693 0,10 -2,2–9,0
Zyklus 9	9 39,22 ± 13,547 36,90 16,6–54,8	8 2,05 ± 4,053 1,40 -4,6–8,9
Zyklus 13	8 40,30 ± 14,898 41,10 14,0–54,8	7 1,67 ± 4,105 0,90 -4,4–8,9
Zyklus 25	6 35,37 ± 12,589 34,70 18,0–54,8	5 3,54 ± 5,835 4,00 -3,3–9,8
Zyklus 37	4 35,85 ± 14,997 34,90 18,8–54,8	3 2,97 ±4,257 4,80 -1,9–6,0
Zyklus 49	3 33,37 ± 12,734 39,80 18,7–41,6	2 n. b. ± n. b. n. e. 4,7–7,5

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **5–7 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 9**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Itembank obere Extremitäten – Rohwert		
Baseline	8 21,5 ± 10,95 24,0 0–32	–
Zyklus 3	9 23,6 ± 10,10 29,0 1–32	8 1,1 ± 2,75 0,5 -2–6
Zyklus 5	8 22,1 ± 11,15 25,5 2–32	7 1,0 ± 2,38 1,0 -3–5
Zyklus 9	9 24,7 ± 10,31 27,0 1–32	8 2,3 ± 3,58 1,5 -3–9
Zyklus 13	8 25,0 ± 11,05 29,5 0–32	7 1,3 ± 3,35 1,0 -3–8
Zyklus 25	6 23,0 ± 11,15 26,0 2–32	5 2,4 ± 1,67 2,0 0–4
Zyklus 37	4 22,0 ± 12,75 26,0 4–32	3 2,7 ± 2,31 4,0 0–4
Zyklus 49	3 21,0 ± 15,62 29,0 3–31	2 n. b. ± n. b. n. e. 3–3
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **5–7 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 9**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PROMIS für die Altersgruppen 5–18 Jahre und 8-18 Jahre erfolgt in Anhang 4-G.

Quelle: [113]

In der Studie **SPRINT** wurde die Motorfunktion mittels des Fragenbogens PROMIS anhand der Itembänke Mobilität und obere Extremitäten erhoben. Alle Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion wurden aufgefordert den Fragebogen auszufüllen. Ob eine PN assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied der Prüfarzt bei Baseline auf Basis der Lage der PN und der vorhandenen Symptomatik. Der selbstberichtete PROMIS wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von acht Jahre bis 18 Jahren bei Baseline und der elternberichtete PROMIS im Alter von fünf Jahre bis 18 Jahren erhoben. Für den elternberichteten PROMIS wurde die Auswertung nach Alter (fünf Jahre bis sieben Jahre bzw. acht bis 18 Jahre) differenziert.

Insgesamt haben 24 Kinder und Jugendliche im Alter von acht Jahre bis 18 Jahren mit einer PN assoziierten Morbidität der Motorfunktion den Fragebogen selbst beurteilt. Bei 33 Kindern und Jugendlichen im Alter von fünf Jahre bis 18 Jahren mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion wurde der Fragebogen von den Eltern bewertet. Von diesen waren neun Kinder und Jugendliche im Alter von fünf Jahre bis sieben Jahren bzw. 24 Kinder und Jugendliche im Alter von acht Jahre bis 18 Jahren.

Die Veränderung des Mittelwertes (sowohl Rohwert als auch T-Score) sowie die mittlere Veränderung gegenüber Baseline sind in Tabelle 4-122 für die Altersgruppe von acht Jahre bis 18 Jahren selbstberichtet und in Tabelle 4-123 für die Altersgruppe von fünf Jahre bis sieben Jahren elternberichtet aufgeführt.

Bei Studieneinschluss hatten die Patienten leichte Probleme bei der Mobilität und in den oberen Extremitäten. Es wurde im selbstberichteten PROMIS für die Patienten ein mittlerer T-Score von 46,57 ± 6,537 für die Itembank Mobilität und von 45,95 ± 12,908 für die Itembank obere Extremitäten zu Baseline ermittelt, also leicht schlechter als der Durchschnitt der US-Referenzpopulation (ein Wert von 50 im T-Score). In der Alterskategorie fünf Jahre bis sieben Jahre (T-Score Mobilität: 36,15 ± 5,873; T-Score obere Extremitäten: 35,23 ± 12,897) ist eine schlechtere Einstufung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten zu beobachten. Die Eltern

und Erziehungsberechtigten schätzten die Motorfunktion zu Baseline generell niedriger ein als die Kinder selbst. Die Eltern und Erziehungsberechtigten (von Kindern und Jugendlichen der Alterskategorie fünf Jahre bis 18 Jahre) geben im Mittel ein T-Score von 37,43 ± 7,323 für die Itembank Mobilität und von 38,15 ± 12,355 für die Itembank obere Extremitäten an, also mehr als eine Standardabweichung schlechter als die US-Referenzpopulation. Auch bei getrennter Betrachtung der Alterskategorie acht Jahre bis 18 Jahre (T-Score Mobilität: 37,86 ± 7,812; T-Score obere Extremitäten: 39,16 ± 12,291) ist eine schlechtere Einstufung durch die Eltern bzw. Erziehungsberechtigten zu beobachten (vgl. die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PROMIS für die Altersgruppen fünf Jahre bis 18 Jahre und acht Jahre bis 18 Jahre in Anhang 4-G).

In beiden Itembänken ist sowohl beim selbstberichteten PROMIS als auch beim elternberichteten PROMIS eine leichte Verbesserung unter der Selumetinib-Behandlung im Studienverlauf zu beobachten.

Hinsichtlich des selbstberichteten PROMIS bewerten die Kinder und Jugendlichen zu Zyklus 49 ihre Mobilität im Vergleich zu Baseline mit 0,91 ± 11,632 Punkten leicht verbessert. Eine deutliche Verbesserung ist hingegen in der Itembank der oberen Extremitäten zu verzeichnen (6,47 ± 10,854 Punkte). In der Alterskategorie der Fünfjährigen bis Siebenjährigen war eine Verbesserung der Mobilität zu Zyklus 37 um 1,07 ± 3,553 Punkte bzw. der oberen Extremitäten um 2,97 ± 4,257 festzustellen. Zu Zyklus 49 waren jeweils nur Daten zu zwei Patienten verfügbar, sodass die Werte nicht berechenbar waren. Für den elternberichteten PROMIS (5-18 Jahre) steigt der mittlere T-Score bis Zyklus 49 für die Itembank Mobilität um 4,39 ± 4,485 Punkte und für die Itembank obere Extremitäten um 5,17 ± 6,317 Punkte. Auch bei differenzierter Betrachtung des elternberichteten PROMIS ist für die Alterskategorie acht Jahre bis 18 Jahre eine Verbesserung des PROMIS im Vergleich zu Baseline in Zyklus 49 für die Mobilität 5,14 ± 4,651 Punkte und 4,94 ± 7,101 Punkte für die oberen Extremitäten zu beobachten (vgl. die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PROMIS für die Altersgruppen fünf Jahre bis 18 Jahre und acht Jahre bis 18 Jahre in Anhang 4-G).

Der jeweilige Verlauf der mittleren Veränderungen gegenüber Baseline kann den folgenden Abbildungen entnommen werden.

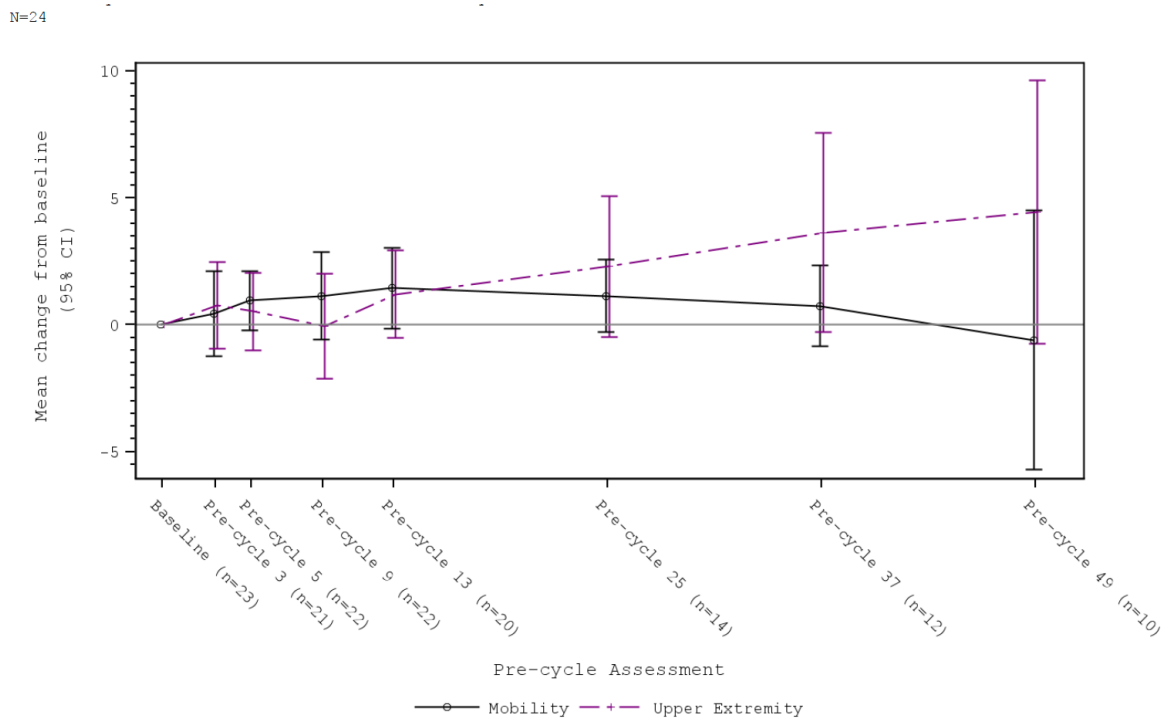


Abbildung 4-67: Selbstberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

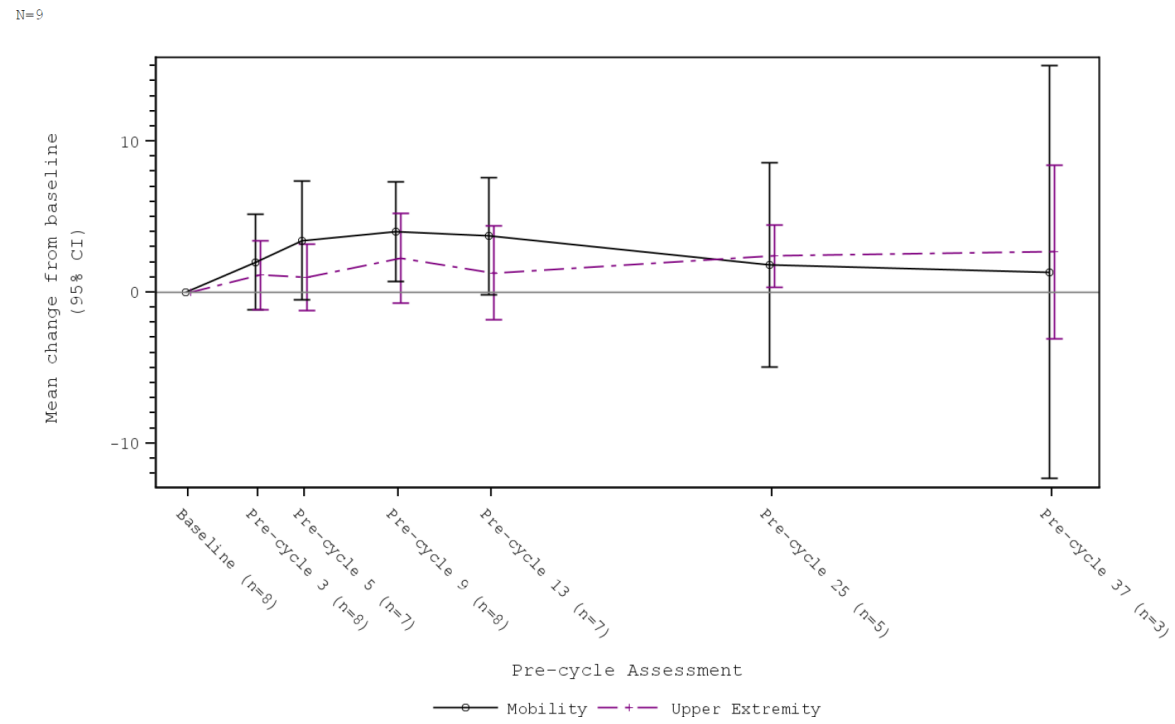


Abbildung 4-68: Elternberichteter (5–7 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [116]

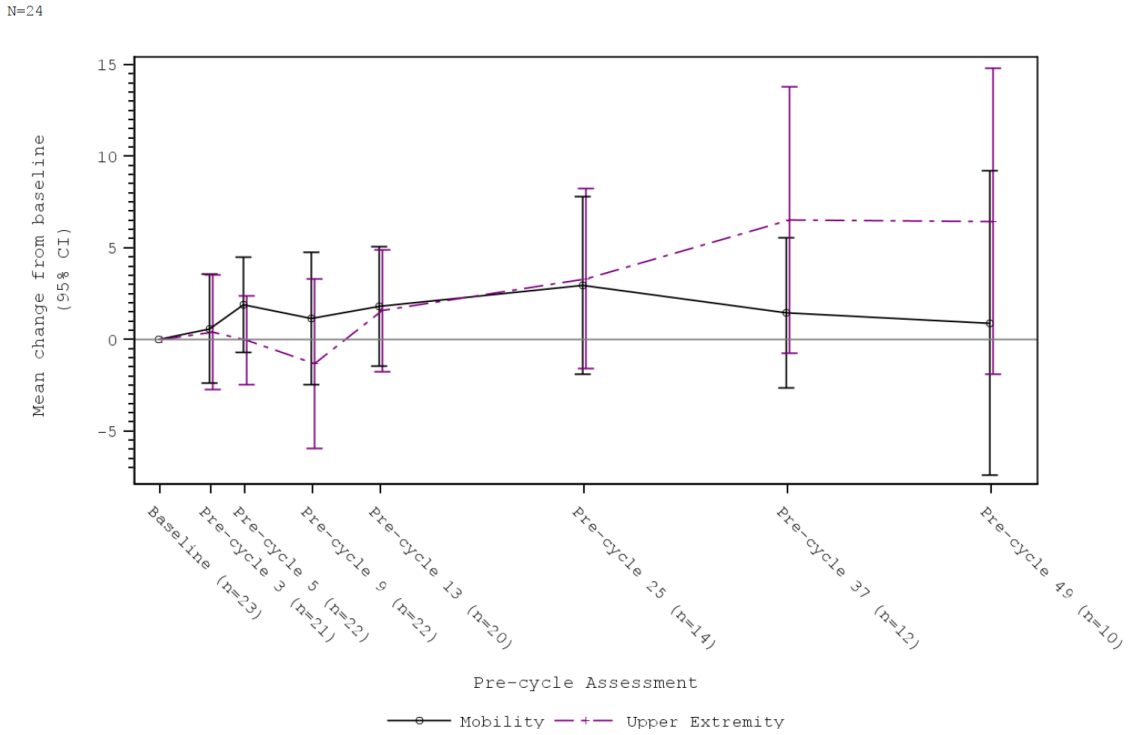


Abbildung 4-69: Selbstberichteter (8–18 Jahre) PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

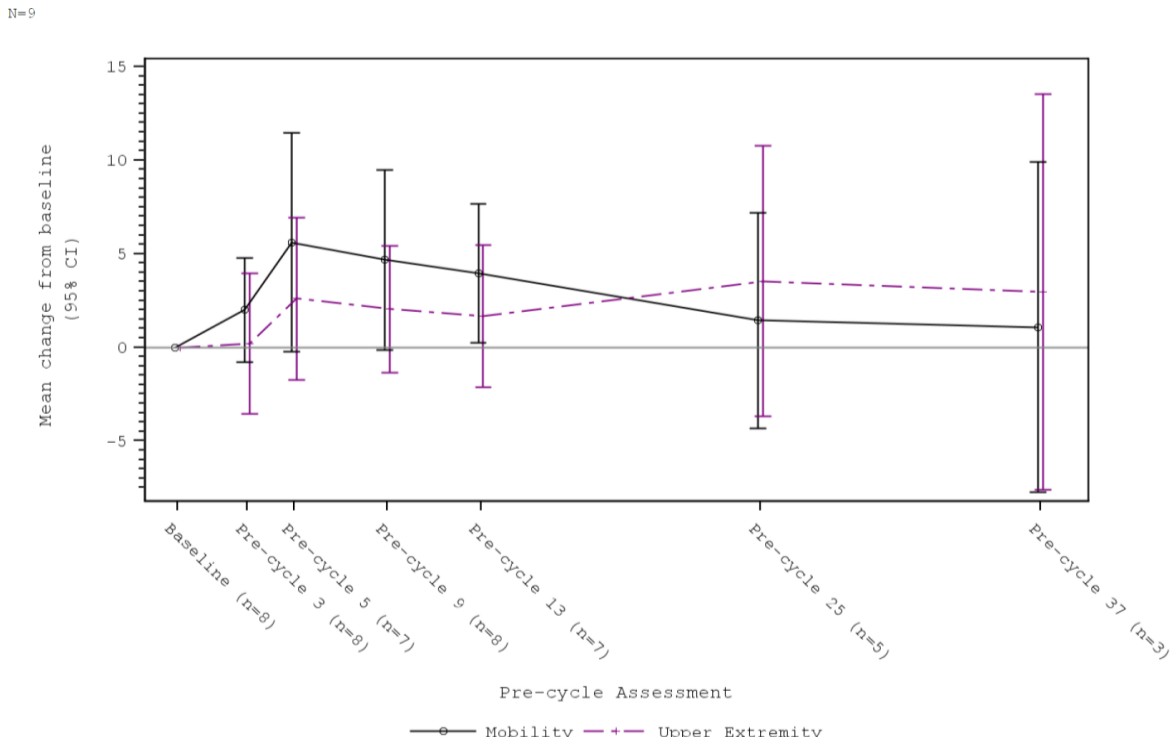


Abbildung 4-70: Elternberichteter (5–7 Jahre) PROMIS – T-Score – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [116]

MMRM-Analyse

Tabelle 4-124: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – MMRM – selbstberichtet aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PROMIS – selbstberichtet – Itembank Mobilität					
Zyklus 3	21	0,33	1,502	[-2,66; 3,32]	0,828
Zyklus 5	22	1,57	1,470	[-1,36; 4,49]	0,290
Zyklus 9	22	0,61	1,470	[-2,32; 3,54]	0,679
Zyklus 13	20	1,51	1,535	[-1,54; 4,57]	0,327
Zyklus 25	14	3,59	1,867	[-0,13; 7,31]	0,058
Zyklus 37	12	2,56	2,065	[-1,56; 6,67]	0,220
Zyklus 49	10	3,86	2,374	[-0,86; 8,59]	0,108
PROMIS – selbstberichtet – Itembank obere Extremitäten					
Zyklus 3	21	0,30	1,364	[-2,42; 3,02]	0,827
Zyklus 5	21	-0,12	1,364	[-2,85; 2,60]	0,928
Zyklus 9	21	-1,40	1,364	[-4,12; 1,32]	0,308
Zyklus 13	19	1,70	1,426	[-1,15; 4,54]	0,238
Zyklus 25	13	3,56	1,737	[0,10; 7,03]	0,044
Zyklus 37	11	6,53	1,915	[2,70; 10,35]	0,001
Zyklus 49	–	–	–	–	–

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Das MMRM-Modell basiert auf den transformierten Werten.

Quelle: [111]

Tabelle 4-125: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – MMRM – elternberichtet (5–7 Jahre) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 5–7 Jahren (FAS) N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PROMIS – elternberichtet – Itembank Mobilität					
Zyklus 3	8	–	–	–	–
Zyklus 5	7	–	–	–	–
Zyklus 9	8	–	–	–	–
Zyklus 13	7	–	–	–	–
Zyklus 25	5	–	–	–	–
Zyklus 37	3	–	–	–	–
Zyklus 49	2	–	–	–	–
PROMIS – elternberichtet – Itembank obere Extremitäten					
Zyklus 3	8	–	–	–	–
Zyklus 5	7	–	–	–	–
Zyklus 9	8	–	–	–	–
Zyklus 13	7	–	–	–	–
Zyklus 25	5	–	–	–	–
Zyklus 37	3	–	–	–	–
Zyklus 49	2	–	–	–	–

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Das MMRM-Modell basiert auf den transformierten Werten.

Die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PROMIS für die Altersgruppen 5–18 Jahre und 8-18 Jahre erfolgt in Anhang 4-G.

Quelle: [106]

Die Analysen zum PROMIS auf Basis des MMRM-Modells unterstützen die Ergebnisse der durchschnittlichen Veränderung gegenüber Baseline. Für den selbstberichteten Fragebogen zeigten sich zu Zyklus 25 und 37 statistisch signifikante Verbesserungen für die Itembank der oberen Extremitäten. Eine separate Auswertung für die Alterskategorie fünf Jahre bis sieben Jahre war nicht möglich, da das Kriterium von mindestens zehn Patienten nicht für das MMRM-Modell erfüllt war. Für den elternberichteten Fragebogen (5-18 Jahre) ergaben sich hinsichtlich der Itembank Mobilität durchweg signifikante Verbesserungen, während diese in Bezug auf die Itembank der oberen Extremitäten erst ab Zyklus 25 zu beobachten waren. In der separaten Auswertung für die Alterskategorie der Achtjährigen bis 18-Jährigen waren für den elternberichteten PROMIS signifikante Verbesserungen der Mobilität zu Zyklus drei, 13 und 37 sowie für die Itembank der oberen Extremitäten zu Zyklus 25 nachweisbar (vgl. die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PROMIS für die Altersgruppen fünf Jahre bis 18 Jahre und acht Jahre bis 18 Jahre in Anhang 4-G).

Die Veränderungen des adjustierten Mittelwertes im Studienverlauf sind den folgenden Abbildungen zu entnehmen.

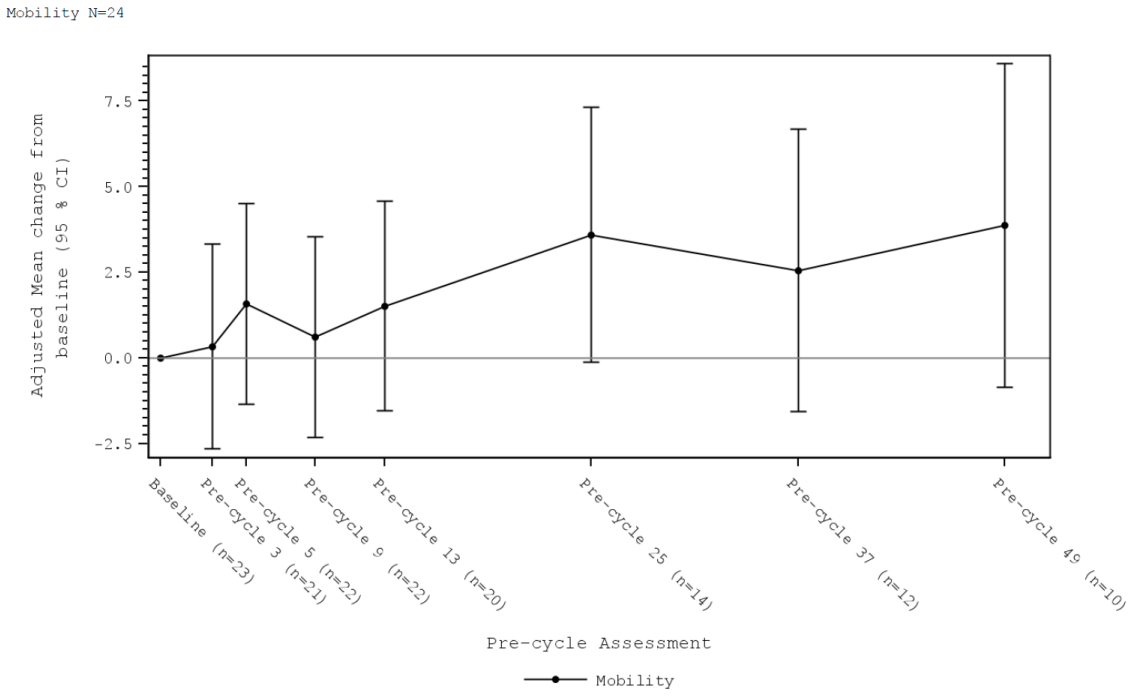


Abbildung 4-71: Selbstberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

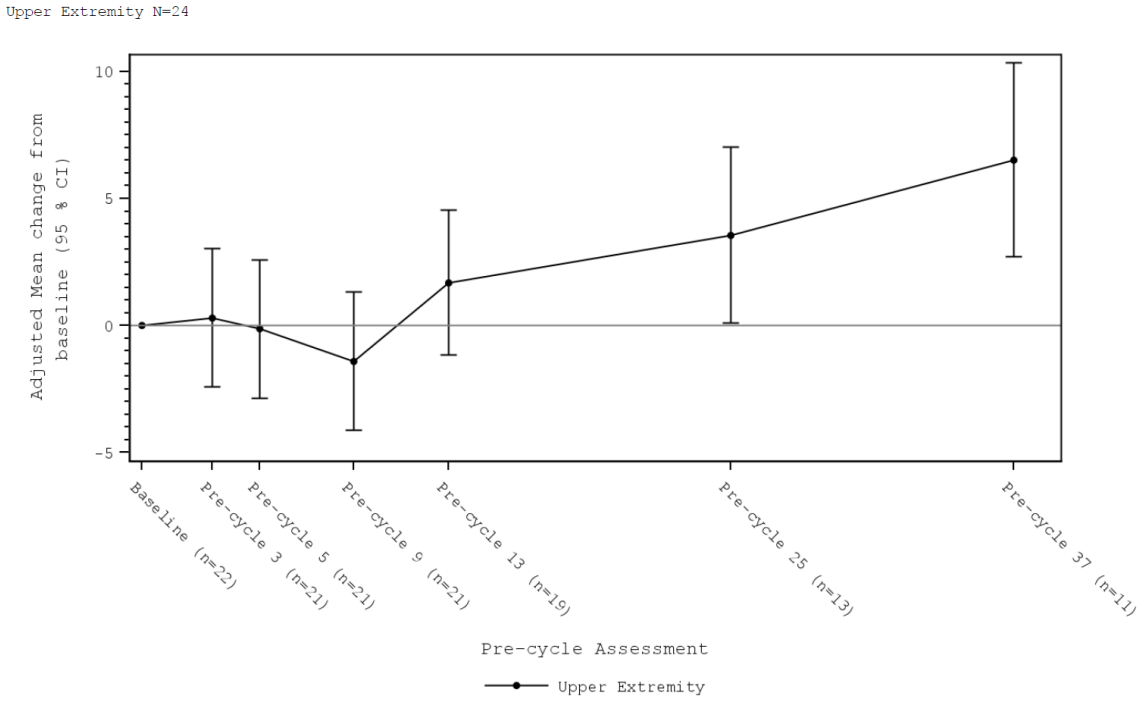


Abbildung 4-72: Selbstberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

Responderanalysen

Tabelle 4-126: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – Selbstberichtet (8-18 Jahre) – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 4,8 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 4,8 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Itembank Mobilität		
Zyklus 3	3/21 (14,3) [3,0; 36,3]	1/21 (4,8) [0,1; 23,8]
Zyklus 5	3/22 (13,6) [2,9; 34,9]	1/22 (4,5) [0,1; 22,8]
Zyklus 9	4/22 (18,2) [5,2; 40,3]	2/22 (9,1) [1,1; 29,2]
Zyklus 13	2/20 (10,0) [1,2; 31,7]	1/20 (5,0) [0,1; 24,9]
Zyklus 25	1/14 (7,1) [0,2; 33,9]	0/14 (0,0) [0,0; 23,2]
Zyklus 37	1/12 (8,3) [0,2; 38,5]	0/12 (0,0) [0,0; 26,5]
Zyklus 49	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]
Gesamt	6/22 (27,3) [10,7; 50,2]	3/22 (13,6) [2,9; 34,9]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 4,8 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 4,8 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Itembank obere Extremitäten		
Zyklus 3	4/21 (19,0) [5,4; 41,9]	1/21 (4,8) [0,1; 23,8]
Zyklus 5	3/21 (14,3) [3,0; 36,3]	1/21 (4,8) [0,1; 23,8]
Zyklus 9	2/21 (9,5) [1,2; 30,4]	3/21 (14,3) [3,0; 36,3]
Zyklus 13	3/19 (15,8) [3,4; 39,6]	1/19 (5,3) [0,1; 26,0]
Zyklus 25	3/13 (23,1) [5,0; 53,8]	1/13 (7,7) [0,2; 36,0]
Zyklus 37	4/11 (36,4) [10,9; 69,2]	1/11 (9,1) [0,2; 41,3]
Zyklus 49	3/9 (33,3) [7,5; 70,1]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]
Gesamt	7/21 (33,3) [14,6; 57,0]	5/21 (23,8) [8,2; 47,2]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten.

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: [114]

Tabelle 4-127: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – Elternberichtet (5-7 Jahre) – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 4,8 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 4,8 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Itembank Mobilität		
Zyklus 3	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]	0/8 (0,0) [0,0; 36,9]
Zyklus 5	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 9	4/8 (50,0) [15,7; 84,3]	0/8 (0,0) [0,0; 36,9]
Zyklus 13	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 25	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]
Zyklus 37	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Zyklus 49	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	4/8 (50,0) [15,7; 84,3]	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]
Itembank obere Extremitäten		
Zyklus 3	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]	0/8 (0,0) [0,0; 36,9]
Zyklus 5	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 9	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]	0/8 (0,0) [0,0; 36,9]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 4,8 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 4,8 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 13	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 25	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 37	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Zyklus 49	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]	0/8 (0,0) [0,0; 36,9]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten.

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PROMIS für die Altersgruppen 5–18 Jahre und 8-18 Jahre erfolgt in Anhang 4-G.

Quelle: [114]

Die Berechnung der Responderanalysen erfolgte auf Basis der Relevanzschwelle von mindestens 4,8 Punkten bezogen auf den Rohwert. Dieser Schwellenwert entspricht einem klinisch relevanten Unterschied von 15 % gemäß Modulvorlage.

Für den selbstberichteten PROMIS erreichten 27,3 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung für die Itembank Mobilität und 33,3 % für die Itembank obere Extremitäten. Eine Verschlechterung des PROMIS wurde über den Studienverlauf mit 13,6 % (Mobilität) bzw. 23,8 % (obere Extremitäten) seltener beobachtet. Auch der elternberichtete PROMIS für die Altersgruppe von acht Jahren bis 18 Jahren zeigt vergleichbar Ergebnisse (vgl. Anhang 4-G).

Für den elternberichteten PROMIS (5-7 Jahre) erreichten 50,0 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung für die Itembank Mobilität und 37,5 % für die Itembank obere Extremitäten.

Folglich zeigten zwischen 27,3-50,0 % der Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion eine klinisch relevante Verbesserung ihrer Motorfunktion gemäß PROMIS unter der Behandlung mit Selumetinib. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat über den Studienverlauf mit 0,0-23,8 % deutlich seltener auf.

Studie D1346C00011

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-128: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – Veränderung gegenüber Baseline – Selbstberichtet (8–17 Jahre) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **8–17 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 11**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Itembank Mobilität – Rohwert		
Baseline	11 36,3 ± 4,29 37,0 27–40	–
Zyklus 1	11 37,6 ± 1,91 38,0 33–40	11 1,4 ± 2,98 0,0 -2–7
Zyklus 2	11 37,8 ± 2,71 39,0 31–40	11 1,5 ± 3,62 1,0 -4–9
Zyklus 3	11 38,2 ± 2,75 39,0 31–40	11 1,9 ± 2,77 2,0 -2–8
Zyklus 4	11 37,9 ± 3,21 39,0 30–40	11 1,6 ± 2,77 1,0 -1–9
Zyklus 6	11 38,2 ± 1,66 38,0 35–40	11 1,9 ± 2,95 1,0 -2–8

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **8–17 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 11**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 8	11 39,2 ± 1,60 40,0 35–40	11 2,9 ± 3,51 1,0 0–9
Zyklus 10	11 38,6 ± 1,80 39,0 34–40	11 2,4 ± 3,67 1,0 -1–9
Zyklus 12	11 39,3 ± 1,42 40,0 36–40	11 3,0 ± 4,02 2,0 -1–10
Zyklus 16	11 38,6 ± 1,86 40,0 35–40	11 2,4 ± 4,01 2,0 -2–10
Zyklus 20	11 39,2 ± 1,66 40,0 35–40	11 2,9 ± 3,62 2,0 -1–9
Zyklus 24	10 38,9 ± 1,45 39,5 36–40	10 3,0 ± 3,83 2,0 -2–9
Zyklus 30	5 38,0 ± 2,83 40,0 34–40	5 1,6 ± 4,51 0,0 -3–9

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **8–17 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 11**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Itembank obere Extremitäten – Rohwert		
Baseline	11 36,7 ± 1,35 37,0 34–38	–
Zyklus 1	11 37,0 ± 1,00 37,0 35–38	11 0,3 ± 0,90 0,0 -1–2
Zyklus 2	11 36,9 ± 1,45 38,0 34–38	11 0,2 ± 1,25 0,0 -2–3
Zyklus 3	11 37,4 ± 0,92 38,0 35–38	11 0,6 ± 1,12 0,0 -1–3
Zyklus 4	11 37,4 ± 0,92 38,0 35–38	11 0,6 ± 1,29 0,0 -1–3
Zyklus 6	11 37,5 ± 0,93 38,0 35–38	11 0,8 ± 1,47 0,0 -1–4
Zyklus 8	11 37,7 ± 0,65 38,0 36–38	11 1,0 ± 1,00 1,0 0–3
Zyklus 10	11 37,5 ± 1,21 38,0 35–38	11 0,7 ± 1,35 1,0 -2–3

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **8–17 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 11**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 12	11 37,5 ± 1,21 38,0 35–38	11 0,7 ± 1,35 1,0 -2–3
Zyklus 16	11 37,5 ± 0,82 38,0 36–38	11 0,8 ± 1,25 0,0 -1–3
Zyklus 20	11 37,7 ± 0,65 38,0 36–38	11 1,0 ± 1,10 1,0 0–3
Zyklus 24	10 37,0 ± 1,49 38,0 34–38	10 0,4± 1,65 0,5 -3–3
Zyklus 30	5 36,8 ± 1,64 38,0 35–38	5 0,2 ± 1,30 1,0 -2–1

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.
Quelle: [109]

Tabelle 4-129: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet (5–17 Jahre) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Elternberichtet** **5–17 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 15**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Itembank Mobilität – Rohwert		
Baseline	15 37,0 ± 5,03 39,0 21–40	–
Zyklus 1	15 37,2 ± 4,43 39,0 24–40	15 0,2 ± 1,26 0,0 -2–3
Zyklus 2	15 37,5 ± 4,63 40,0 26–40	15 0,5 ± 2,97 0,0 -6–5
Zyklus 3	15 37,6 ± 3,72 39,0 27–40	15 0,6 ± 2,23 0,0 -3–6
Zyklus 4	15 37,8 ± 4,71 40,0 23–40	15 0,8 ± 2,08 0,0 -2–5
Zyklus 6	15 38,5 ± 2,90 40,0 31–40	15 1,5 ± 2,95 0,0 -1–10
Zyklus 8	15 38,2 ± 3,08 40,0 30–40	15 1,2 ± 2,68 0,0 -2–9

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Elternberichtet** **5–17 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 15**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 10	15 38,1 ± 3,63 40,0 29–40	15 1,1 ± 3,15 0,0 -3–8
Zyklus 12	15 38,6 ± 3,22 40,0 29–40	15 1,6 ± 3,76 0,0 -4–12
Zyklus 16	15 38,8 ± 2,62 40,0 32–40	15 1,8 ± 3,36 0,0 -1–12
Zyklus 20	15 38,4 ± 3,11 40,0 30–40	15 1,4 ± 3,40 0,0 -3–11
Zyklus 24	14 38,1 ± 3,80 40,0 28–40	14 1,4 ± 3,71 0,5 -5–10
Zyklus 30	5 36,6 ± 4,67 40,0 31–40	5 2,2 ± 4,49 0,0 -1–10

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Elternberichtet** **5–17 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 15**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Itembank obere Extremitäten – Rohwert		
Baseline	15 36,2 ± 2,27 37,0 32–38	–
Zyklus 1	15 36,7 ± 1,84 38,0 32–38	15 0,5 ± 2,64 0,0 -6–4
Zyklus 2	15 36,2 ± 3,14 38,0 27–38	15 0,0 ± 3,48 0,0 -11–4
Zyklus 3	15 37,0 ± 2,00 38,0 31–38	15 0,8 ± 2,08 0,0 -4–4
Zyklus 4	15 37,2 ± 2,08 38,0 30–38	15 1,0 ± 3,16 0,0 -8–5
Zyklus 6	15 37,2 ± 1,78 38,0 31–38	15 1,0 ± 3,02 0,0 -7–5
Zyklus 8	15 37,3 ± 1,05 38,0 35–38	15 1,1 ± 2,00 0,0 -2–4
Zyklus 10	15 37,5 ± 0,92 38,0 35–38	15 1,3 ± 1,91 0,0 -1–5

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Elternberichtet 5–17 Jahre mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 15**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 12	15 37,5 ± 1,13 38,0 35–38	15 1,3 ± 2,52 0,0 -3–5
Zyklus 16	15 37,5 ± 1,13 38,0 34–38	15 1,3 ± 2,53 0,0 -4–5
Zyklus 20	15 37,7 ± 0,59 38,0 36–38	15 1,5 ± 2,36 0,0 -2–5
Zyklus 24	14 37,6 ± 0,93 38,0 35–38	14 1,6 ± 2,41 1,0 -3–5
Zyklus 30	5 37,4 ± 0,89 38,0 36–38	5 0,8 ± 1,92 0,0 -1–4

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.
Quelle: [109]

Der PROMIS besteht aus acht Items auf einer 5-Punkte-Likert-Skala mit einer Gesamtpunktzahl von 40. Bei Studienbeginn lag der mittlere Rohwert des PROMIS (selbstberichtet) bei 36,3 Punkten für die Mobilität und 36,7 Punkten für die oberen Extremitäten. Für den elternberichteten PROMIS lag der Wert für die Mobilität bei 37,0 Punkten und für die oberen Extremitäten bei 36,2 Punkten. Auf Basis des vergleichsweise hohen Ausgangswertes, bestand im Studienverlauf nur ein begrenzter Spielraum für weitere Verbesserungen hinsichtlich des PROMIS.

In der Itembank Motorfunktion (selbstberichtet) wurde in allen Zyklen eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert erreicht. In der Itembank Motorfunktion (elternberichtet) wurde

eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert bis zu Zyklus 24 beobachtet, was auf die Wirkung von Selumetinib bei der Verbesserung der Mobilitätsfunktion der Patienten hinweist. Beim selbstberichtete PROMIS betrug die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Zyklus vier, Zyklus acht und Zyklus zwölf beim Mobilitätswert 1,6, 2,9 bzw. 3,0 Punkte und beim Wert für die oberen Extremitäten 0,6, 1,0 bzw. 0,7 Punkte. Bei den von den Eltern berichteten PROMIS-Scores betrug die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Zyklus vier, Zyklus acht und Zyklus zwölf für die Mobilität 0,8, 1,2 bzw. 1,6 Punkte und für den Score für die oberen Extremitäten 1,0, 1,1 bzw. 1,3 Punkte. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit im Laufe der Zeit unter der Behandlung mit Selumetinib.

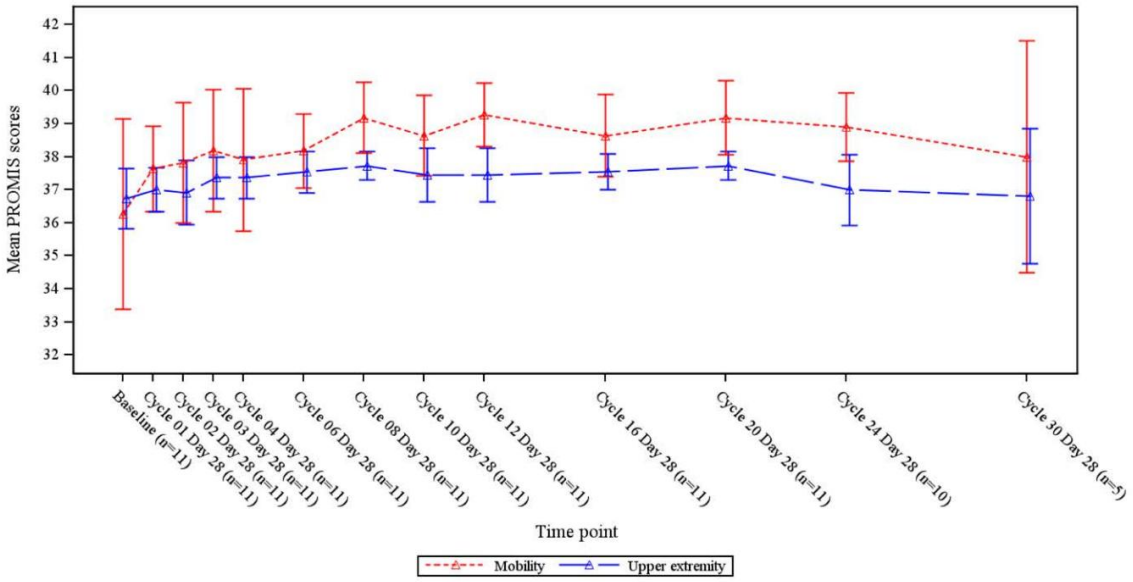


Abbildung 4-73: Selbstberichteter (8–17 Jahre) PROMIS – Rohwert – Absolute Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

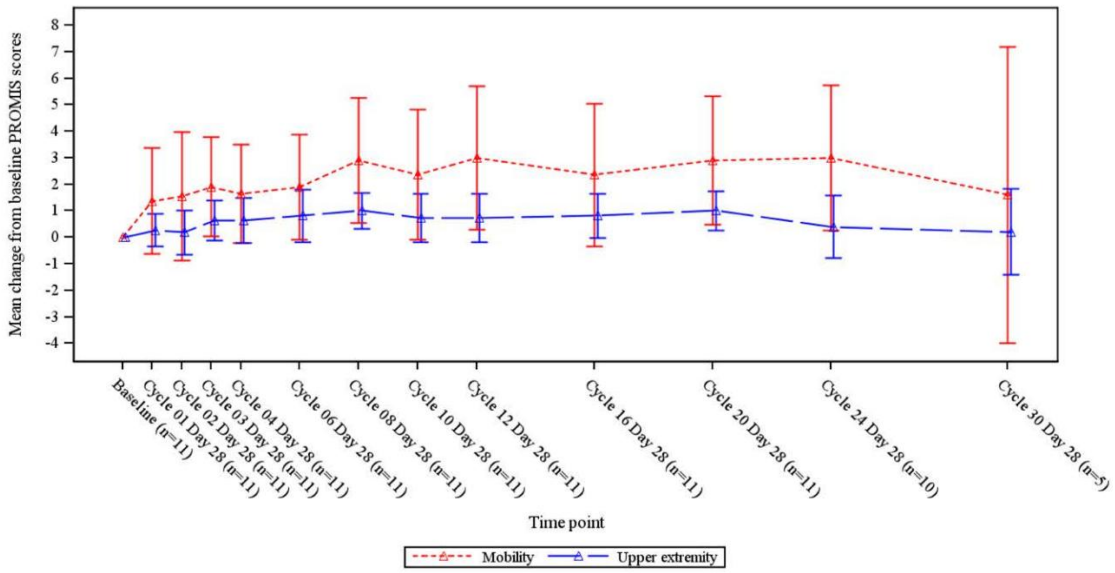


Abbildung 4-74: Selbstberichteter (8–17 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

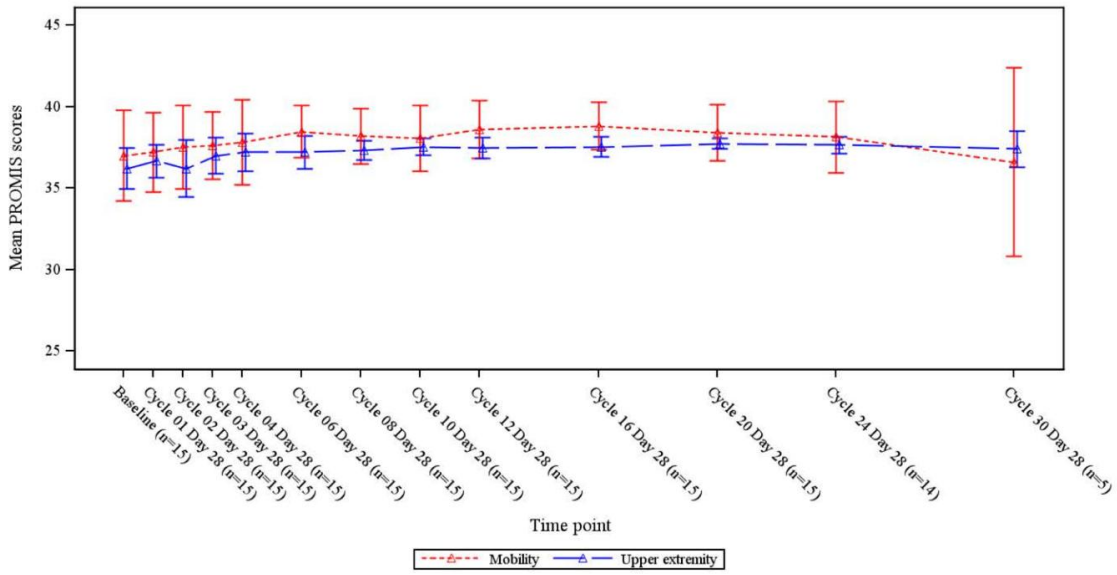


Abbildung 4-75: Elternberichteter (5–17 Jahre) PROMIS – Rohwert – Absolute Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

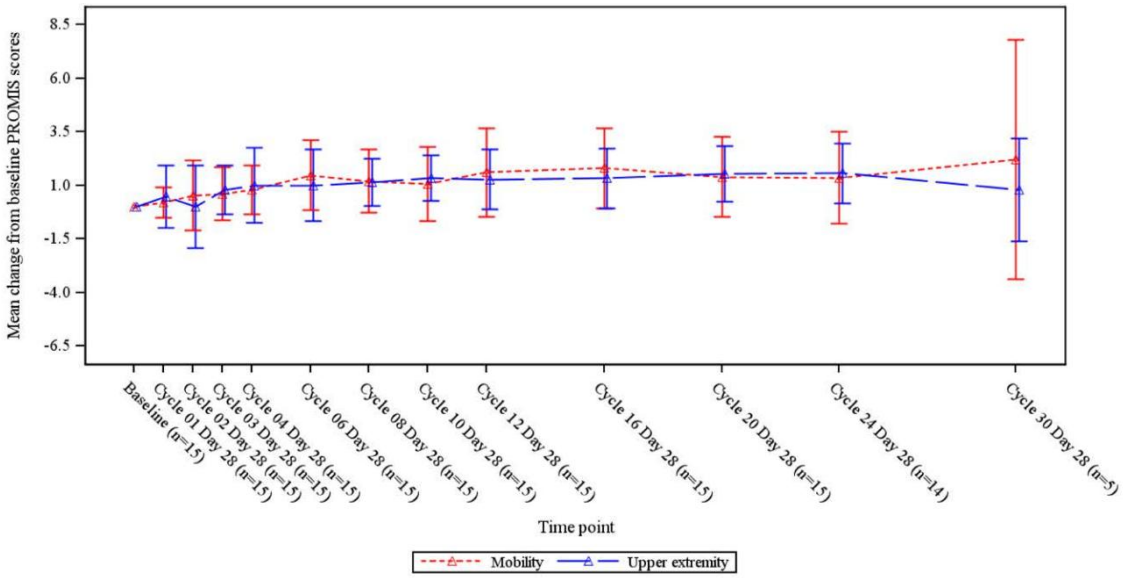


Abbildung 4-76: Elternberichteter (5–17 Jahre) PROMIS – Rohwert – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

MMRM-Analyse

Tabelle 4-130: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – MMRM – selbstberichtet aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**			
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Alle Patienten im Alter von 8–17 Jahren (*Safety*-Population) N = 11**			
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**
PROMIS – selbstberichtet – Itembank Mobilität				
Zyklus 1	11	1,4	0,50	[0,4; 2,4]
Zyklus 2	11	1,6	0,50	[0,6; 2,6]
Zyklus 3	11	1,9	0,50	[0,9; 2,9]
Zyklus 4	11	1,7	0,50	[0,7; 2,7]
Zyklus 6	11	1,9	0,50	[0,9; 2,9]
Zyklus 8	11	2,9	0,50	[1,9; 3,9]
Zyklus 10	11	2,4	0,50	[1,4; 3,4]
Zyklus 12	11	3,0	0,50	[2,0, 4,0]
Zyklus 16	11	2,4	0,50	[1,4; 3,4]
Zyklus 20	11	2,9	0,50	[1,9; 3,9]
Zyklus 24	10	2,7	0,51	[1,7; 3,8]
PROMIS – selbstberichtet – Itembank obere Extremitäten				
Zyklus 1	11	0,3	0,29	[-0,3; 0,9]
Zyklus 2	11	0,2	0,29	[-0,4; 0,8]
Zyklus 3	11	0,6	0,29	[0,1; 1,2]
Zyklus 4	11	0,6	0,29	[0,1; 1,2]
Zyklus 6	11	0,8	0,29	[0,2; 1,4]
Zyklus 8	11	1,0	0,29	[0,4; 1,6]
Zyklus 10	11	0,7	0,29	[0,2; 1,3]
Zyklus 12	11	0,7	0,29	[0,2; 1,3]
Zyklus 16	11	0,8	0,29	[0,2; 1,4]
Zyklus 20	11	1,0	0,29	[0,4; 1,6]
Zyklus 24	10	0,3	0,30	[-0,3; 0,9]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: [109]

Tabelle 4-131: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: PROMIS“ – MMRM – elternberichtet aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**			
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Alle Patienten im Alter von 5–17 Jahren (*Safety*-Population) N = 15**			
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**
PROMIS – elternberichtet – Itembank Mobilität				
Zyklus 1	15	0,2	0,57	[-0,9; 1,3]
Zyklus 2	15	0,5	0,57	[-0,6; 1,7]
Zyklus 3	15	0,6	0,57	[-0,5; 1,7]
Zyklus 4	15	0,8	0,57	[-0,3; 1,9]
Zyklus 6	15	1,5	0,57	[0,3; 2,6]
Zyklus 8	15	1,2	0,57	[0,1; 2,3]
Zyklus 10	15	1,1	0,57	[-0,1; 2,2]
Zyklus 12	15	1,6	0,57	[-0,5; 2,7]
Zyklus 16	15	1,8	0,57	[0,7; 2,9]
Zyklus 20	15	1,4	0,57	[0,3; 2,5]
Zyklus 24	14	1,3	0,57	[0,1; 2,4]
PROMIS – elternberichtet – Itembank obere Extremitäten				
Zyklus 1	15	0,5	0,42	[-0,4; 1,3]
Zyklus 2	15	0,0	0,42	[-0,8; 0,9]
Zyklus 3	15	0,8	0,42	[0,0; 1,7]
Zyklus 4	15	1,0	0,42	[0,2; 1,9]
Zyklus 6	15	1,0	0,42	[0,2; 1,9]
Zyklus 8	15	1,1	0,42	[0,3; 2,0]
Zyklus 10	15	1,3	0,42	[0,5; 2,2]
Zyklus 12	15	1,3	0,42	[0,4; 2,1]
Zyklus 16	15	1,3	0,42	[0,5; 2,2]
Zyklus 20	15	1,5	0,42	[0,7; 2,4]
Zyklus 24	14	1,5	0,43	[0,6; 2,3]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: [109]

Die Analysen zum PROMIS auf Basis des MMRM-Modells unterstützen die Ergebnisse der durchschnittlichen Veränderung gegenüber Studienbeginn.

Die MMRM-Analysen bestätigen, dass sich die Mobilität und die Funktion der oberen Extremitäten der Patienten im Vergleich zum Ausgangswert leicht verbessert hat. Dies gilt unabhängig davon, ob die Ergebnisse auf den Angaben der Eltern oder der Patienten selbst beruhen. Die Selbsteinschätzung der Mobilität verbesserte sich im Vergleich zum Ausgangswert in Zyklus zwölf am stärksten (3,0 Punkte). Die Funktion der oberen Extremitäten verbesserte sich in Zyklus acht 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.

Die Veränderungen des adjustierten Mittelwertes im Studienverlauf sind der Abbildung 4-77 bis Abbildung 4-80 zu entnehmen.

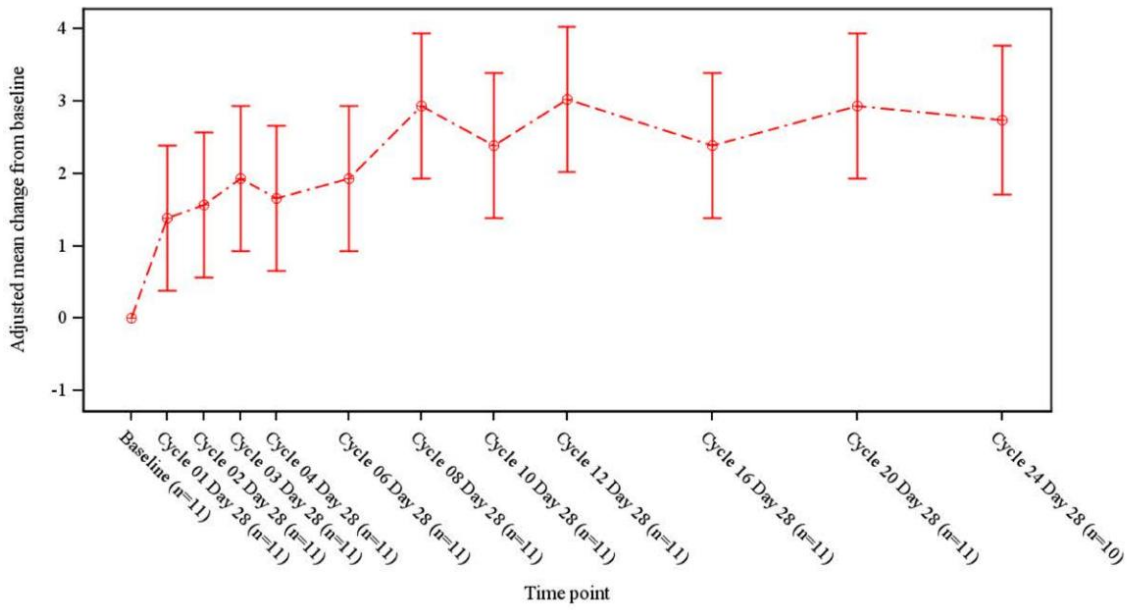


Abbildung 4-77: Selbstberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

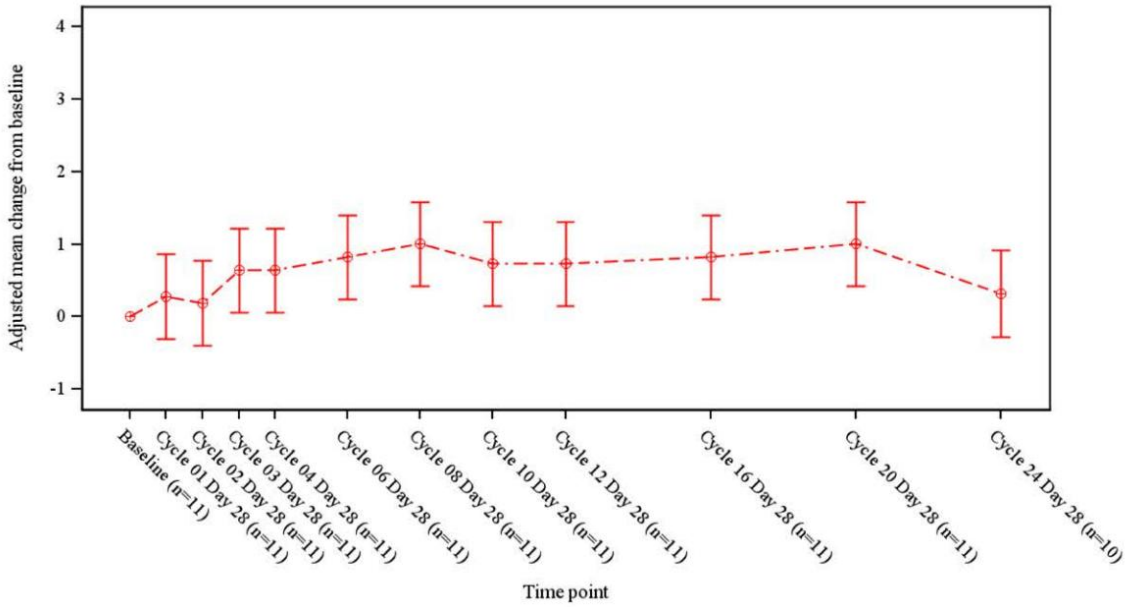


Abbildung 4-78: Selbstberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

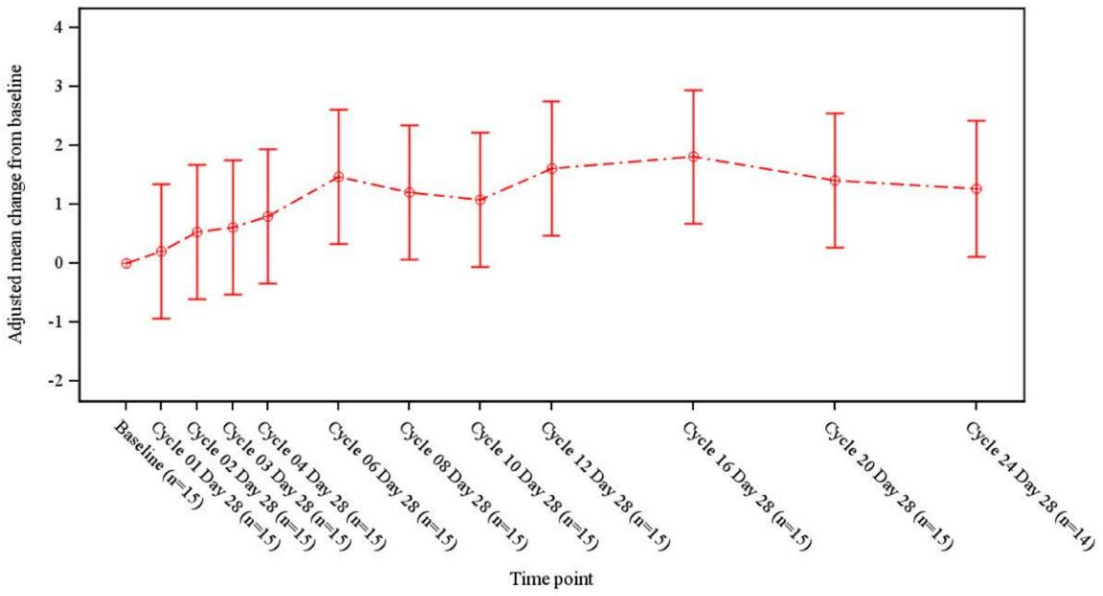


Abbildung 4-79: Elternberichteter PROMIS – Itembank Mobilität – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

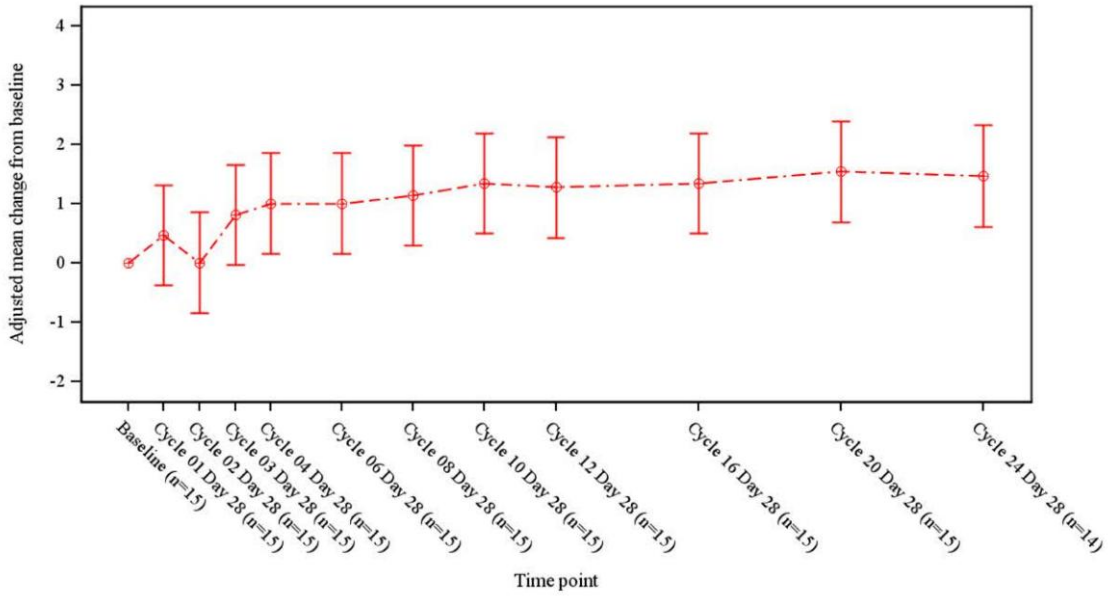


Abbildung 4-80: Elternberichteter PROMIS – Itembank obere Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

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

Auf eine Metaanalyse wurde verzichtet, da die einarmigen Studien jeweils eigenständige Erkenntnisse liefern, die im jeweiligen Kontext bewertet wurden. Zudem ist die Teilnehmerzahl in den einzelnen Studien gering, was die Aussagekraft einer aggregierten Analyse einschränken würde. Stattdessen wurde eine qualitative Gegenüberstellung gewählt, um Wirksamkeit und Sicherheit differenziert und nachvollziehbar darzustellen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.8 Endpunkt: Motorfunktion: MMT – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: MMT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Die Beurteilung der Motorfunktion bei Patienten mit PN assoziierter Morbidität wurde in Bezug auf die Kraft für jede Muskelgruppe mittels des MTT, einer validen und zuverlässigen Messmethode der Muskelstärke der Extremitäten (Skala von 0 bis 5 des Medical Research Council [70]) erhoben [71]. Jede durch ein PN beeinträchtigte Muskelgruppe wurde hierbei, basierend auf der anatomischen Lage des PN, einem Körperquadranten des Patienten zugewiesen: • Obere oder untere Extremitäten • Unilateral oder bilateral Der Gesamtscore des MMT wurde aus der durchschnittlichen Bewertung (Skala von 0 bis 5 des Medical Research Council [70]) der Muskelkraft jeder Muskelgruppe im gleichen Körperquadranten wie das PN berechnet. Die Beurteilung des MMT wurde bei Kindern und Jugendlichen mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion, also Patienten mit PN, welche nach Einschätzung des Prüfarztes das Potenzial haben, motorische Funktionsstörungen, Schwäche oder Kompression des Rückenmarks zu verursachen, durchgeführt. Der MMT ist ein von Ärzten verwendetes Standardmaß. Die Skalenwerte konnten durch Verwendung eines ± um 0,3 Punkte auf- bzw. abgewertet werden. Die „±“-Werte haben für jede Zahl eine spezifische klinische Bedeutung. Für die Analyse im Manuskript von Gross 2020 wurden diese Werte in die so genannte Kendall-Skala umgewandelt, wie den Studienunterlagen zu entnehmen ist. Um die klinischen Definitionen und die Differenzierung der Ordinalskalen beizubehalten, wurde bei diesem Ansatz die Differenz von 0,3 als Mittel zur Angabe eines „±“ gegenüber den ganzzahligen Werten verwendet. Die einfache Verwendung von 0,5 ist nicht möglich, da jedes „±“ eine individuelle Stufe darstellt (z. B. ist 4+ nicht dasselbe wie 5 in dieser Ordinalskala). Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. <u>Erhebung</u> Die Beurteilung der Motorfunktion mittels MMT wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Zyklen sowie bei Behandlungsende vorgenommen. <u>Schwellenwert</u> Für die Beurteilung einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung der Kraft mittels MMT im Vergleich zu Baseline wurde die Responseschwelle von 15 % basierend auf der Modulvorlage herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung von mindestens 0,75 Punkten dargestellt. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Motorfunktion: MMT werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM mit 95 %-KI und

	nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung bzw. Verschlechterung des MMT im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um ≥ 0,75 Punkte. Innerhalb der einzelnen Analysen werden in Abhängigkeit der Lokalisation des PN folgende Differenzierungen vorgenommen: • Durchschnittliche Muskelkraft aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN; • Durchschnittliche Muskelkraft aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN für alle Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten; • Durchschnittliche Muskelkraft aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN für alle Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten; • Durchschnittliche Muskelkraft aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN für alle Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten; • Durchschnittliche Muskelkraft aller Muskeln im selben Quadranten wie das PN für alle Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Motorfunktion erhoben mittels MMT wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Kraft eines einzelnen Muskels oder einer Muskelgruppe erfolgte mittels MMT, welches ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da der MMT standardisiert erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Muskelkraft unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorfunktion gemessen mittels des MMT wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-133: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: MMT“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
MMT – Gesamtscore		
Baseline	31 4,34 ± 0,660 4,58 1,8–5,0	–
Zyklus 5	30 4,44 ± 0,637 4,58 2,0–5,0	30 0,11 ± 0,324 0,00 -0,3–1,4
Zyklus 9	29 4,45 ± 0,649 4,67 2,2–5,0	29 0,12 ± 0,441 0,14 -1,7–1,0
Zyklus 13	27 4,56 ± 0,616 4,77 2,1–5,0	27 0,22 ± 0,263 0,22 -0,3–0,9
Zyklus 25	20 4,57 ± 0,664 4,78 2,1–5,0	20 0,23 ± 0,327 0,25 -0,4–1,1
Zyklus 37	16 4,59 ± 0,695 4,87 2,4–5,0	16 0,30 ± 0,365 0,28 -0,3–1,2
Zyklus 49	10 4,76 ± 0,381 5,00 4,0–5,0	10 0,34 ± 0,254 0,31 0,0–0,9

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
MMT - Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten		
Baseline	12 4,30 ± 0,549 4,34 3,6–5,0	–
Zyklus 5	12 4,48 ± 0,526 4,57 3,4–5,0	12 0,18 ± 0,466 0,02 -0,3–1,4
Zyklus 9	12 4,53 ± 0,480 4,63 3,7–5,0	12 0,23 ± 0,344 0,13 -0,2–1,0
Zyklus 13	10 4,60 ± 0,337 4,65 4,0–5,0	10 0,30 ± 0,350 0,28 -0,3–0,9
Zyklus 25	7 4,68 ± 0,250 4,62 4,4–5,0	7 0,36 ± 0,479 0,35 -0,4–1,1
Zyklus 37	5 4,57 ± 0,533 4,81 3,7–5,0	5 0,25 ± 0,598 0,00 -0,3–1,2
Zyklus 49	4 4,59 ± 0,462 4,67 4,0–5,0	4 0,39 ± 0,357 0,34 0,0–0,9
MMT - Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten		
Baseline	11 4,26 ± 0,863 4,59 1,8–4,8	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	11 4,34 ± 0,818 4,58 2,0–4,9	11 0,08 ± 0,214 0,00 -0,2–0,5
Zyklus 9	11 4,46 ± 0,789 4,67 2,2–5,0	11 0,19 ± 0,201 0,21 -0,2–0,5
Zyklus 13	11 4,50 ± 0,833 4,79 2,1–5,0	11 0,24 ± 0,173 0,29 -0,1–0,5
Zyklus 25	9 4,42 ± 0,924 4,80 2,1–5,0	9 0,20 ± 0,221 0,29 -0,3–0,4
Zyklus 37	8 4,57 ± 0,899 4,96 2,4–5,0	8 0,39 ± 0,213 0,36 0,1–0,8
Zyklus 49	4 5,00 ± 0,000 5,00 5,0–5,0	4 0,31 ± 0,070 0,29 0,3–0,4
MMT - Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten[a]		
Baseline	1 n. b. n. b. 4,7–4,7	–
Zyklus 5	1 n. b. n. b. 4,9–4,9	1 n. b. n. b. 0,2–0,2

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 9	1 n. b. n. b. 4,9–4,9	1 n. b. n. b. 0,2–0,2
Zyklus 13	1 n. b. n. b. 4,9–4,9	1 n. b. n. b. 0,2–0,2
MMT - Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten		
Baseline	7 4,47 ± 0,569 4,83 3,7–5,0	–
Zyklus 5	6 4,45 ± 0,583 4,44 3,9–5,0	6 0,04 ± 0,134 0,00 -0,1–0,3
Zyklus 9	5 4,17 ± 0,771 3,82 3,3–5,0	5 -0,33 ± 0,796 0,00 -1,7–0,1
Zyklus 13	5 4,51 ± 0,654 4,95 3,7–5,0	5 0,01 ± 0,170 0,00 -0,3–0,2
Zyklus 25	4 4,71 ± 0,528 4,95 3,9–5,0	4 0,08 ± 0,130 0,06 0,0–0,2
Zyklus 37	3 4,68 ± 0,465 4,90 4,2–5,0	3 0,18 ± 0,259 0,07 0,0–0,5

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	2 n. b. n. b. 4,3–5,0	2 n. b. n. b. 0,0–0,6

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

a: Hinsichtlich der nachfolgenden Zyklen konnte aufgrund der geringen Patientenzahlen keine MMRM-Analyse berechnet werden.

Quelle: [111]

In die Studie **SPRINT** wurden insgesamt 33 Kinder und Jugendliche mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion zu Baseline eingeschlossen, von welchen bei 31 Kindern und Jugendlichen Informationen zum MMT bei Baseline vorlagen.

Insgesamt lässt sich schlussfolgern, dass sich bei den Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion die Muskelkraft unter der Behandlung mit Selumetinib leicht verbesserte. So konnte zu Zyklus 49 für den MMT-Gesamtscore eine Verbesserung der Punktzahl um durchschnittlich 0,34 ± 0,254 Punkte festgestellt werden. Auch bei den Patienten mit unilateralen PN der unteren bzw. oberen Extremitäten konnte zu Zyklus 49 eine leichte Zunahme im MMT (untere Extremitäten: 0,39 ± 0,357; obere Extremitäten: 0,31 ± 0,070) im Vergleich zu Baseline beobachtet werden. Die Anzahl an Patienten mit bilateralen PN ist mit weniger als sechs Patienten sehr gering, sodass sich für den neuen Datenschnitt zu Zyklus 49 keine Werte berechnen ließen.

Die Verläufe der mittleren Veränderungen sind mit Ausnahme für die bilateralen PN der unteren Extremitäten in Abbildung 4-81 und Abbildung 4-82 dargestellt.

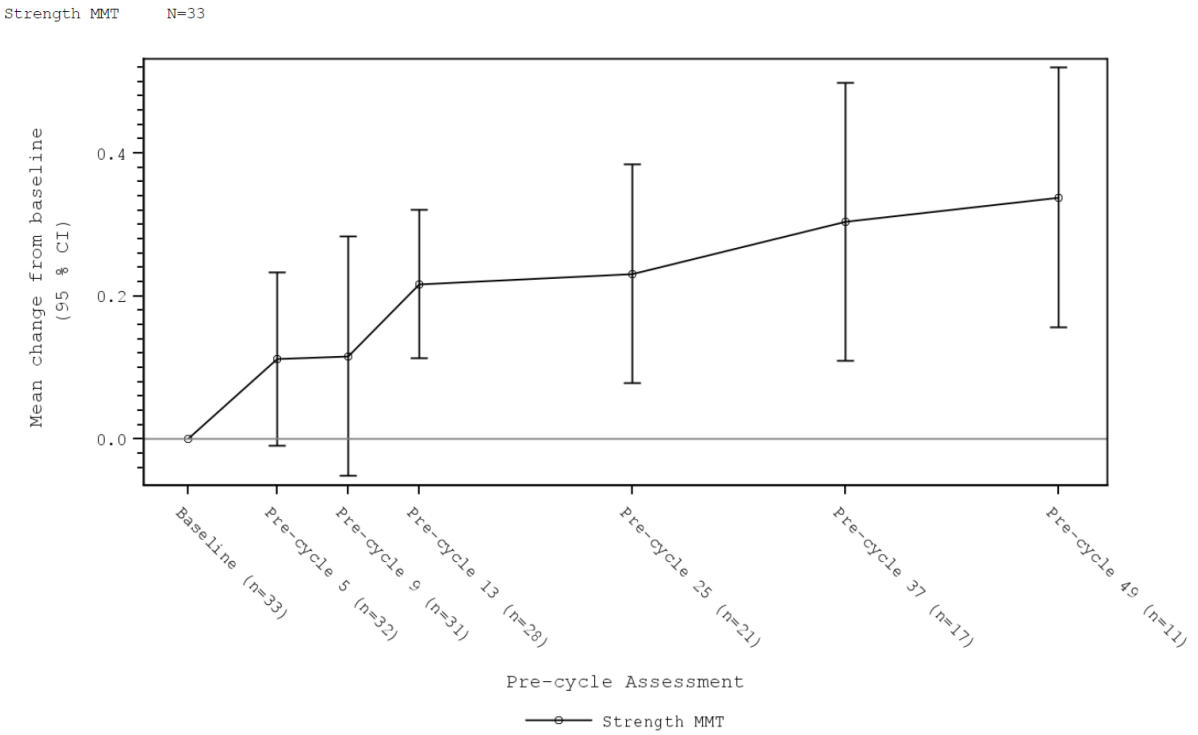


Abbildung 4-81: MMT-Gesamtscore – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

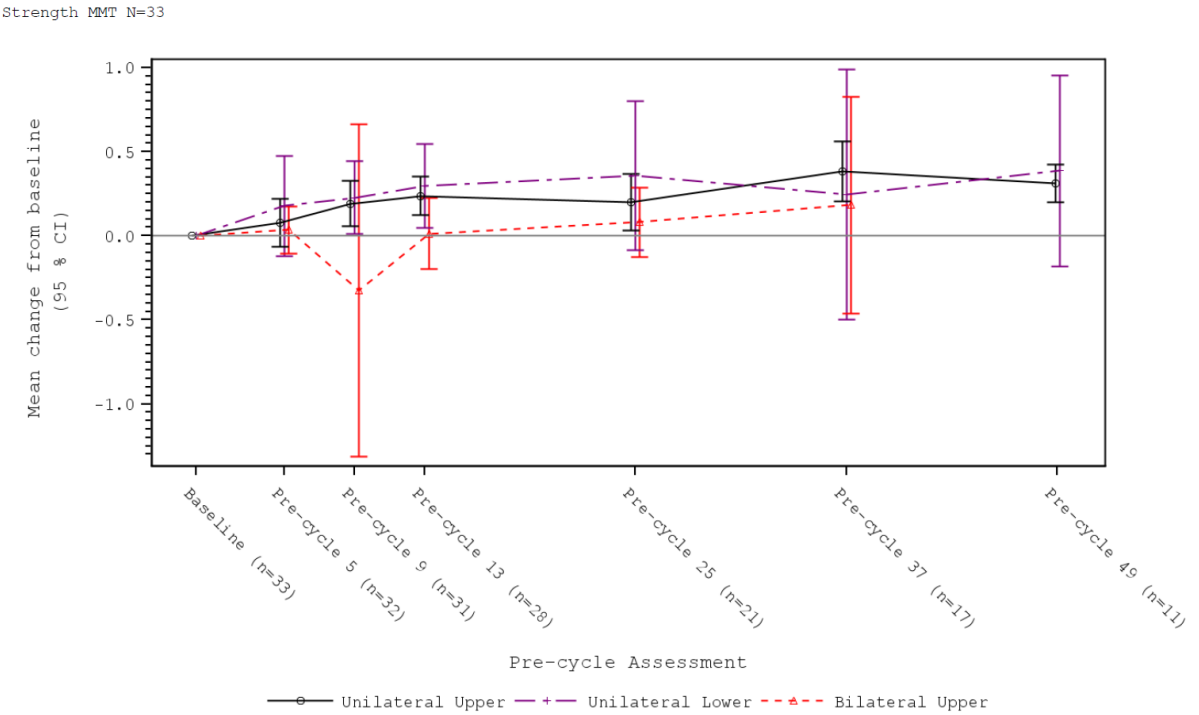


Abbildung 4-82: MMT nach Lokalisation der PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

MMRM-Analyse

Tabelle 4-134: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: MMT“ – MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion** **N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
MMT – Gesamtscore					
Zyklus 5	30	0,11	0,056	[0,00; 0,23]	0,055
Zyklus 9	29	0,11	0,072	[-0,03; 0,26]	0,125
Zyklus 13	27	0,20	0,047	[0,11; 0,30]	< 0,001
Zyklus 25	20	0,22	0,060	[0,10; 0,34]	0,001
Zyklus 37	16	0,27	0,069	[0,13; 0,42]	0,001
Zyklus 49	10	0,30	0,050	[0,19; 0,40]	< 0,001
MMT – Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten					
Zyklus 5	12	0,17	0,146	[-0,20; 0,55]	0,285
Zyklus 9	12	0,23	0,113	[-0,08; 0,53]	0,109
Zyklus 13	10	0,27	0,077	[0,06; 0,47]	0,021
Zyklus 25	7	–	–	–	–
Zyklus 37	5	–	–	–	–
Zyklus 49	4	–	–	–	–
MMT – Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten					
Zyklus 5	11	0,08	0,067	[-0,08; 0,24]	0,283
Zyklus 9	11	0,19	0,061	[0,05; 0,34]	0,016
Zyklus 13	11	0,24	0,057	[0,10; 0,37]	0,004
Zyklus 25	9	–	–	–	–
Zyklus 37	8	–	–	–	–
Zyklus 49	4	–	–	–	–
MMT – Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten					
Zyklus 5	1	–	–	–	–
Zyklus 9	1	–	–	–	–
Zyklus 13	1	–	–	–	–
Zyklus 25	0	–	–	–	–
Zyklus 37	0	–	–	–	–
Zyklus 49	0	–	–	–	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
MMT – Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten					
Zyklus 5	6	–	–	–	–
Zyklus 9	5	–	–	–	–
Zyklus 13	5	–	–	–	–
Zyklus 25	4	–	–	–	–
Zyklus 37	3	–	–	–	–
Zyklus 49	2	–	–	–	–

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: [111]

Diese Verbesserung der Muskelkraft anhand des MMT Gesamtscores wurde im MMRM-Modell bestätigt. In dieser Analyse zeigten sich ab Zyklus 13 bis einschließlich Zyklus 49 statistisch signifikante Verbesserungen. Es ist wichtig zu beachten, dass die Auswertung zum MMRM-Modell bzw. die Werte altersadjustiert sind, sodass die Verbesserung nicht nur auf das Wachstum des Kindes zurückgeführt werden kann.

Bei der Betrachtung des MMT in Abhängigkeit der Lokalisation der PN zeigten sich für Patienten mit unilateralen PN sowohl der oberen (Zyklus 9 und 13) als auch der unteren (Zyklus 13) Extremitäten in der MMRM-Analyse statistisch signifikante Ergebnisse. Eine Auswertung von Patienten mit bilateralen PN war nicht möglich, da entsprechend den Analysekriterien weniger als zehn Patienten unter bilateralen PN litten.

Die Veränderungen des adjustierten Mittelwertes im Studienverlauf sind der Abbildung 4-83 bis Abbildung 4-85 zu entnehmen.

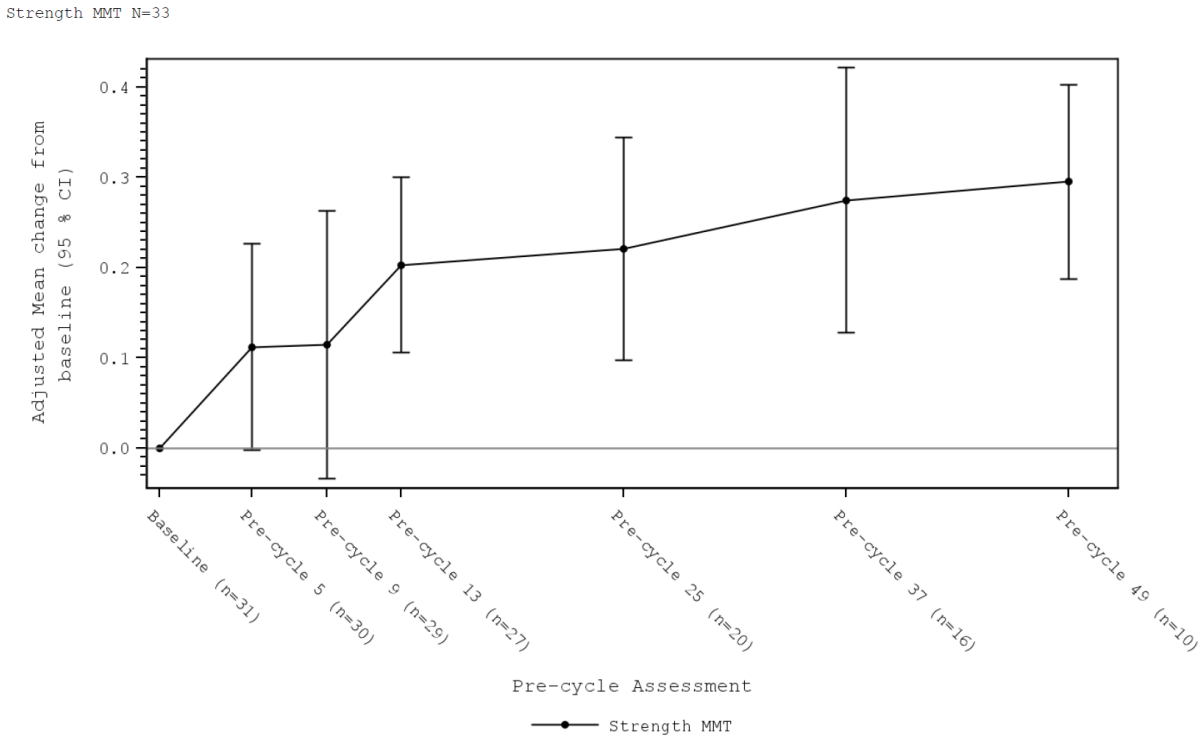


Abbildung 4-83: MMT-Gesamtscore – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

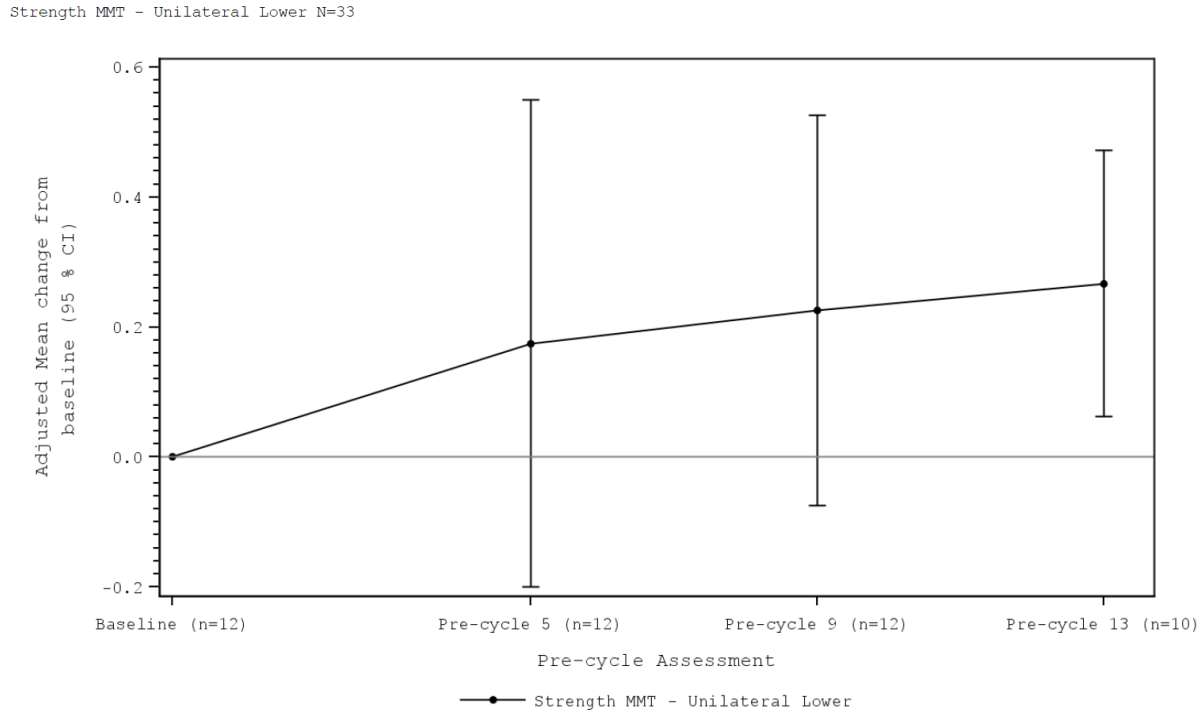


Abbildung 4-84: MMT unilaterale PN der unteren Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

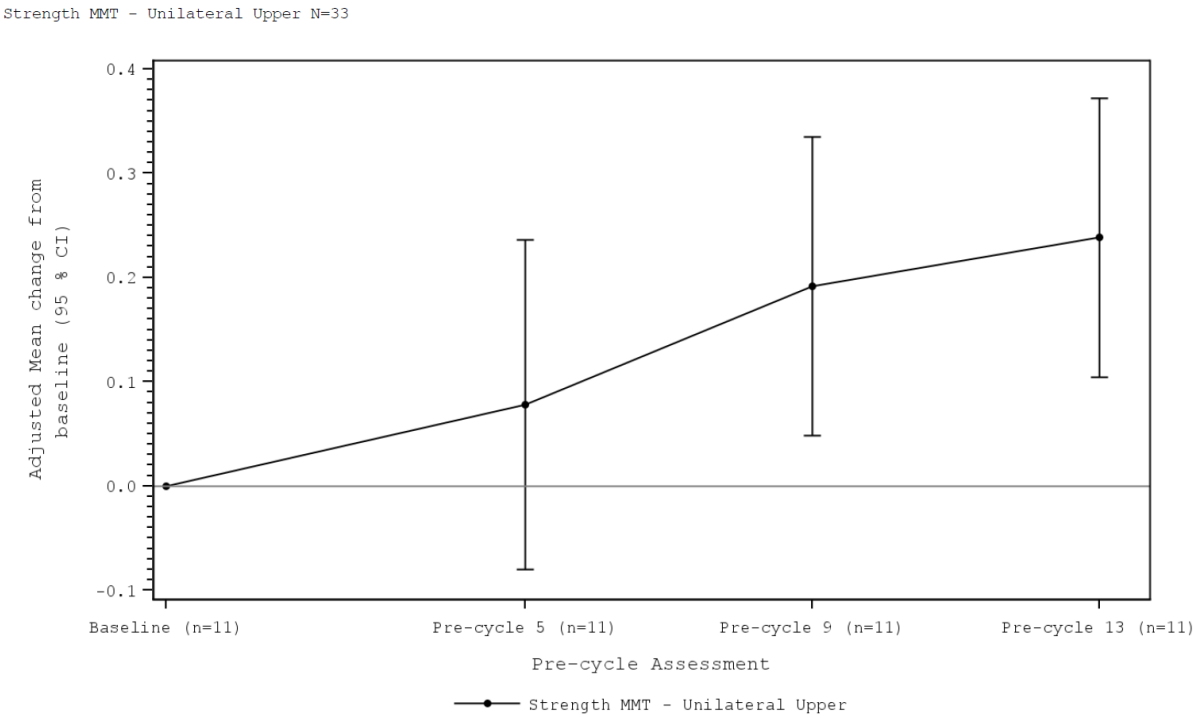


Abbildung 4-85: MMT unilaterale PN der oberen Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

Responderanalysen

Tabelle 4-135: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: MMT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,75 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 0,75 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
MMT – Gesamtscore		
Zyklus 5	1/30 (3,3) [0,1; 17,2]	0/30 (0,0) [0,0; 11,6]
Zyklus 9	1/29 (3,4) [0,1; 17,8]	1/29 (3,4) [0,1; 17,8]
Zyklus 13	1/27 (3,7) [0,1; 19,0]	0/27 (0,0) [0,0; 12,8]
Zyklus 25	1/20 (5,0) [0,1; 24,9]	0/20 (0,0) [0,0; 16,8]
Zyklus 37	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]	0/16 (0,0) [0,0; 20,6]
Zyklus 49	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]
Gesamt	2/30 (6,7) [0,8; 22,1]	1/30 (3,3) [0,1; 17,2]
MMT – Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten		
Zyklus 5	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 9	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 13	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,75 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 0,75 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 25	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]
Zyklus 37	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]	0/8 (0,0) [0,0; 36,9]
Zyklus 49	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Gesamt	1/11 (9,1) [0,2; 41,3]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
MMT – Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten		
Zyklus 5	1/12 (8,3) [0,2; 38,5]	0/12 (0,0) [0,0; 26,5]
Zyklus 9	1/12 (8,3) [0,2; 38,5]	0/12 (0,0) [0,0; 26,5]
Zyklus 13	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]
Zyklus 25	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Zyklus 37	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 49	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Gesamt	1/12 (8,3) [0,2; 38,5]	0/12 (0,0) [0,0; 26,5]
MMT – Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten		
Zyklus 5	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 9	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]
Zyklus 13	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 25	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 37	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Zyklus 49	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]
MMT – Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten		
Zyklus 5	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 9	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 13	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–
Gesamt	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten.

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: [114]

Die leichte Verbesserung der Muskelkraft unter der Behandlung mit Selumetinib verdeutlicht sich auch anhand der durchgeführten Responderanalysen, in welchen auf den Bezug des Gesamtscores zwei Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 0,75 Punkte zeigten.

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

Für den Endpunkt lagen Ergebnisse aus einer relevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Studie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.9 Endpunkt: Motorfunktion: ROM – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-136: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: ROM“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Die Beurteilung der Motorfunktion bei Patienten mit PN assoziierter Morbidität erfolgte auch für die Bewegungsfreiheit (range of motion, ROM) für jedes Gelenk (gemessen in Grad). Jedes durch ein PN beeinträchtigte Gelenk wurde hierbei, basierend auf der anatomischen Lage des PN, einem Körperquadranten dem Patienten zugewiesen: • Obere oder untere Extremitäten • Unilateral oder bilateral Der ROM wurde als Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke berechnet; hierbei zeigt ein höherer ROM-Score eine höhere Bewegungsfreiheit an. Die Bewegungsfreiheit wurde bei Kindern und Jugendlichen mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion durchgeführt. Ob eine PN assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied der Prüfarzt bei Baseline auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen. Visiten, bei denen die Anzahl der untersuchten Gelenke geringer war als bei Baseline, wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. <u>Erhebung</u> Die Beurteilung der Bewegungsfreiheit wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Zyklen sowie bei Behandlungsende vorgenommen. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Motorfunktion: ROM werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM mit 95 %-KI und nominalem p-Wert. Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM. Innerhalb der einzelnen Analysen werden in Abhängigkeit der Lokalisation des PN folgende Differenzierungen vorgenommen: • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN; • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN für alle Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten; • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN für alle Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten; • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN für alle Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten; • Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN für alle Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Motorfunktion erhoben mittels ROM wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Bewegungsfreiheit wird standardisiert erfasst, daher erfolgt die Beurteilung dieses Endpunkts unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorfunktion gemessen mittels ROM wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-137: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: ROM“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max
ROM – Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN		
Baseline	33 848,73 ± 426,933 800,00 345,0–1.853,0	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	28 862,50 ± 439,035 842,50 416,0–1.920,0	28 63,79 ± 100,632 25,50 -40,0–384,0
Zyklus 9	29 882,07 ± 448,335 816,00 393,0–1.892,0	29 68,34 ± 107,934 32,00 -54,0–401,0
Zyklus 13	26 882,15 ± 444,791 852,00 355,0–1.895,0	26 75,42 ± 104,041 31,00 -73,0–351,0
Zyklus 25	20 938,70 ± 478,288 852,50 356,0–1.916,0	20 80,55 ± 106,594 34,50 -10,0–351,0
Zyklus 37	17 900,35 ± 394,621 843,00 374,0–1.653,0	17 60,53 ± 160,401 29,00 -180,0–446,0
Zyklus 49	11 936,73 ± 503,496 899,00 311,0–1.804,0	11 97,73 ± 168,154 31,00 -49,0–422,0
ROM – Unilateral untere Extremität		
Baseline	12 463,58 ± 57,024 477,00 345,0–530,0	–
Zyklus 5	12 483,50 ± 38,984 490,00 416,0–542,0	12 19,92 ± 47,251 4,50 -28,0–150,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 9	12 478,33 ± 37,847 482,50 393,0–519,0	12 14,75 ± 34,473 12,50 -26,0–105,0
Zyklus 13	10 476,60 ± 47,517 480,00 355,0–529,0	10 21,10 ± 40,736 15,50 -36,0–125,0
Zyklus 25	7 483,00 ± 60,172 502,00 356,0–530,0	7 11,86 ± 16,537 10,00 -10,0–34,0
Zyklus 37	5 477,60 ± 60,368 505,00 374,0–526,0	5 24,60 ± 20,305 14,00 7,0–50,0
Zyklus 49	4 438,25 ± 93,354 464,00 311,0–514,0	4 -4,00 ± 50,107 -7,00 -49,0–47,0
ROM – Unilateral obere Extremität		
Baseline	11 791,55 ± 102,730 816,00 565,0 – 890,0	–
Zyklus 5	9 892,67 ± 72,490 895,00 760,0–985,0	9 73,56 ± 106,531 48,00 -40,0–309,0
Zyklus 9	9 891,89 ± 77,567 897,00 794,0–1.003,0	9 98,89 ± 127,741 45,00 -54,0–336,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 13	9 888,33 ± 91,820 899,00 743,0–1.006,0	9 103,11 ± 128,067 78,00 -73,0–328,0
Zyklus 25	8 893,63 ± 83,534 907,50 800,0–1.000,0	8 105,38 ± 131,409 35,50 -9,0–351,0
Zyklus 37	8 865,50 ± 115,039 879,00 665,0–1.025,0	8 77,25 ± 155,824 31,50 -135,0–320,0
Zyklus 49	4 922,75 ± 80,938 928,00 823,0–1.012,0	4 123,00 ± 181,054 87,50 -46,0–363,0
ROM – Bilateral untere Extremität[a]		
Baseline	1 n. e. n. e. 908,0–908,0	–
Zyklus 5	1 n. e. n. e. 965,0–965,0	1 n. e. n. e. 57,0–57,0
Zyklus 9	1 n. e. n. e. 969,0–969,0	1 n. e. n. e. 61,0–61,0
Zyklus 13	1 n. e. n. e. 921,0–921,0	1 n. e. n. e. 13,0–13,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
ROM – Bilateral obere Extremität		
Baseline	9 1.425,56 ± 331,155 1.460,00 886,0–1.853,0	–
Zyklus 5	6 1.558,17 ± 316,048 1.587,00 1.070,0–1.920,0	6 138,00 ± 142,146 119,00 9,0–384,0
Zyklus 9	7 1.549,14 ± 284,270 1.550,00 1.054,0–1.892,0	7 122,00 ± 141,131 81,00 -2,0–401,0
Zyklus 13	6 1.542,33 ± 345,428 1.582,00 998,0–1.895,0	6 134,83 ± 112,238 111,50 42,0–351,0
Zyklus 25	5 1.648,80 ± 266,814 1.625,00 1.251,0–1.916,0	5 137,00 ± 99,335 135,00 39,0–292,0
Zyklus 37	4 1.498,50 ± 129,049 1.480,50 1.380,0–1.653,0	4 72,00 ± 277,382 11,00 -180,0–446,0
Zyklus 49	3 1.620,00 ± 216,797 1.675,00 1.381,0–1.804,0	3 199,67 ± 225,567 206,00 -29,0–442,0

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

a: Hinsichtlich der nachfolgenden Zyklen konnte aufgrund der geringen Patientenzahlen keine MMRM-Analyse berechnet werden.

Quelle: [111]

Insgesamt wurden 33 Kinder und Jugendliche mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion in die Analyse des ROM eingeschlossen. Von allen Kindern und Jugendlichen lagen zu Baseline Informationen für den ROM vor.

Die Patienten zeigten zu Baseline eine starke Einschränkung der Bewegungsfreiheit. Die durchschnittliche Gesamtsumme der ROM aller Gelenke im selben Quadranten wie das PN betrug zu Baseline 848,73 ± 426,933 Grad. Die Bewegungsfreiheit mit unilateralen PN der unteren Extremitäten war mit einem Mittelwert von 463,58 ± 57,024 Grad zu Baseline bei den Patienten noch deutlich stärker eingeschränkt.

Unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten sich über den Verlauf der Studie, mit Ausnahme des Zyklus 49 der unilateralen PN der unteren Extremitäten, durchweg Verbesserungen bei den Patienten hinsichtlich der Bewegungsfreiheit. In Bezug auf die Summe aller Bewegungsgrade der Gelenke im selben Quadranten wie das PN ergab sich eine Erhöhung des Grades um durchschnittlich 97,73 ± 168,154 zu Zyklus 49.

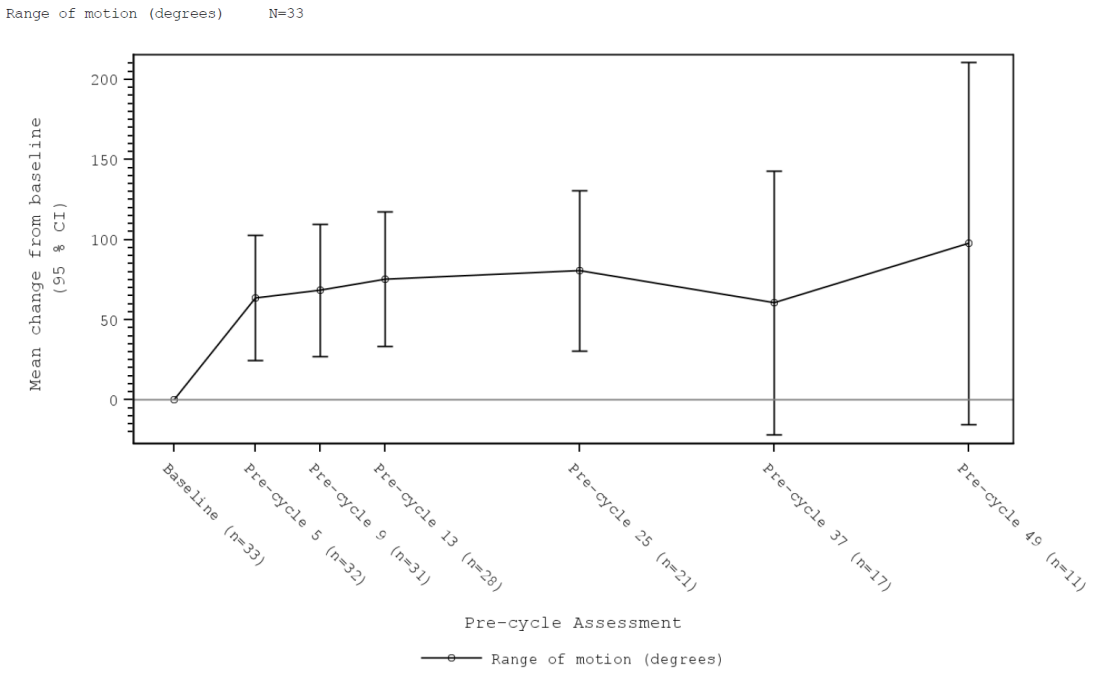


Abbildung 4-86: ROM – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

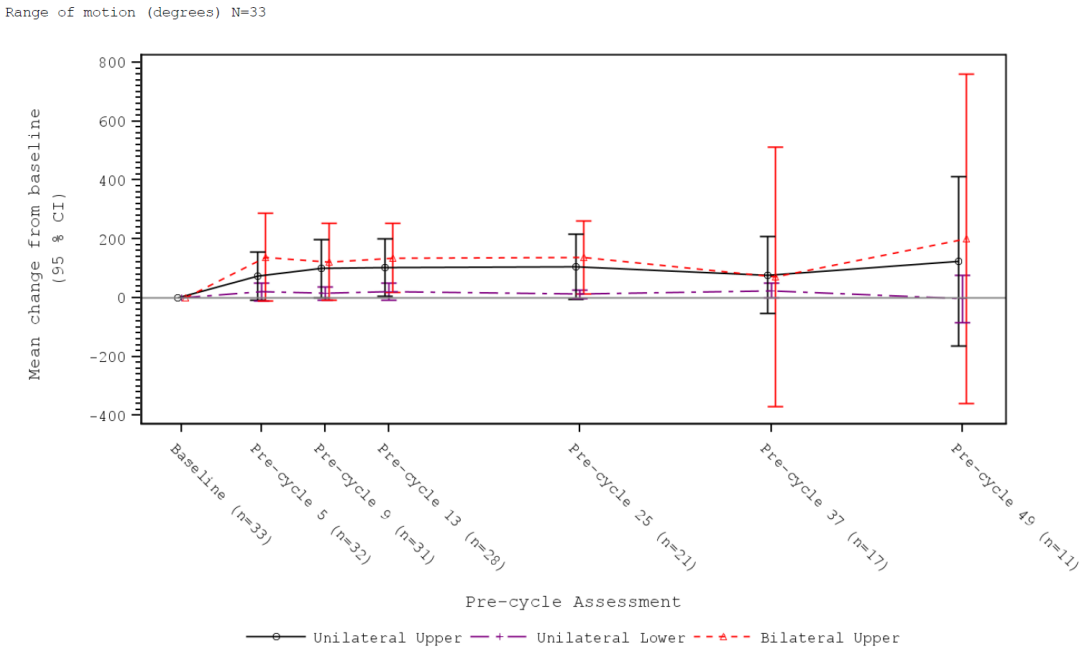


Abbildung 4-87: ROM nach Lokalisation der PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

MMRM-Analyse

Tabelle 4-138: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: ROM“ – MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten (FAS) N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
ROM – Gesamtsumme					
Zyklus 5	28	69,90	18,847	[31,17; 108,63]	< 0,001
Zyklus 9	29	66,57	20,053	[25,42; 107,72]	0,003
Zyklus 13	26	64,59	19,362	[24,77; 104,41]	0,003
Zyklus 25	20	69,03	18,228	[31,44; 106,63]	< 0,001
Zyklus 37	17	41,80	25,853	[-11,07; 94,67]	0,117
Zyklus 49	11	51,24	60,117	[-85,96; 188,44]	0,418
ROM – Unilateral untere Extremität[a]					
Zyklus 5	12	21,25	10,138	[-1,69; 44,19]	0,066
Zyklus 9	12	15,74	7,387	[-1,29; 32,77]	0,066

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten (FAS) N = 33**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
Zyklus 13	10	20,48	10,560	[-3,36; 44,32]	0,084
ROM – Unilateral obere Extremität[a]					
ROM – Bilateral untere Extremität[a]					
Zyklus 5	12	21,25	10,138	[-1,69; 44,19]	0,066
Zyklus 9	12	15,74	7,387	[-1,29; 32,77]	0,066
Zyklus 13	10	20,48	10,560	[-3,36; 44,32]	0,084
ROM – Bilateral obere Extremität[a]					

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten; PN: Plexiformes Neurofibrom; ROM: Range of Motion; SE: Standardfehler.

a: Hinsichtlich der nachfolgenden Zyklen sowie auch bei den ROM der unilateralen bzw. bilateralen oberen Extremitäten konnte aufgrund der geringen Patientenzahlen keine MMRM-Analyse berechnet werden.

Quelle: [111]

Diese Verbesserung der Bewegungsfreiheit wurde durch die Analyse mittels MMRM bestätigt. Während sich für die ROM-Gesamtsumme bei den Zyklen fünf bis 25 jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zeigte, ergab sich für die Zyklen 37 und 49 jeweils ein numerischer Trend zu einer Verbesserung. Für die ROM der unilateralen und bilateralen unteren Extremitäten konnte zu den Zyklen fünf bis 13 ebenfalls ein Trend für eine Verbesserung festgestellt werden. Hinsichtlich der nachfolgenden Zyklen sowie auch bei den ROM der unilateralen bzw. bilateralen oberen Extremitäten konnte aufgrund der geringen Patientenzahlen keine MMRM-Analyse berechnet werden.

Die Veränderungen des adjustierten Mittelwertes im Studienverlauf sind der Abbildung 4-88 und Abbildung 4-89 zu entnehmen.

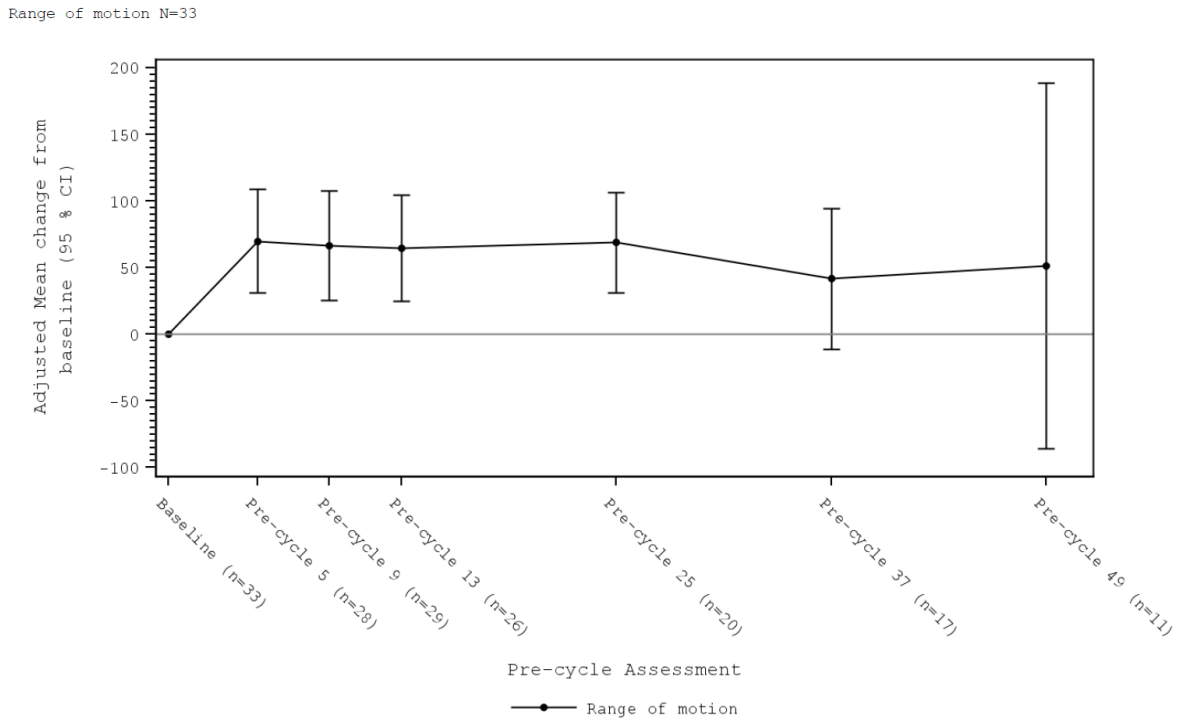


Abbildung 4-88: ROM-Gesamtsumme – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

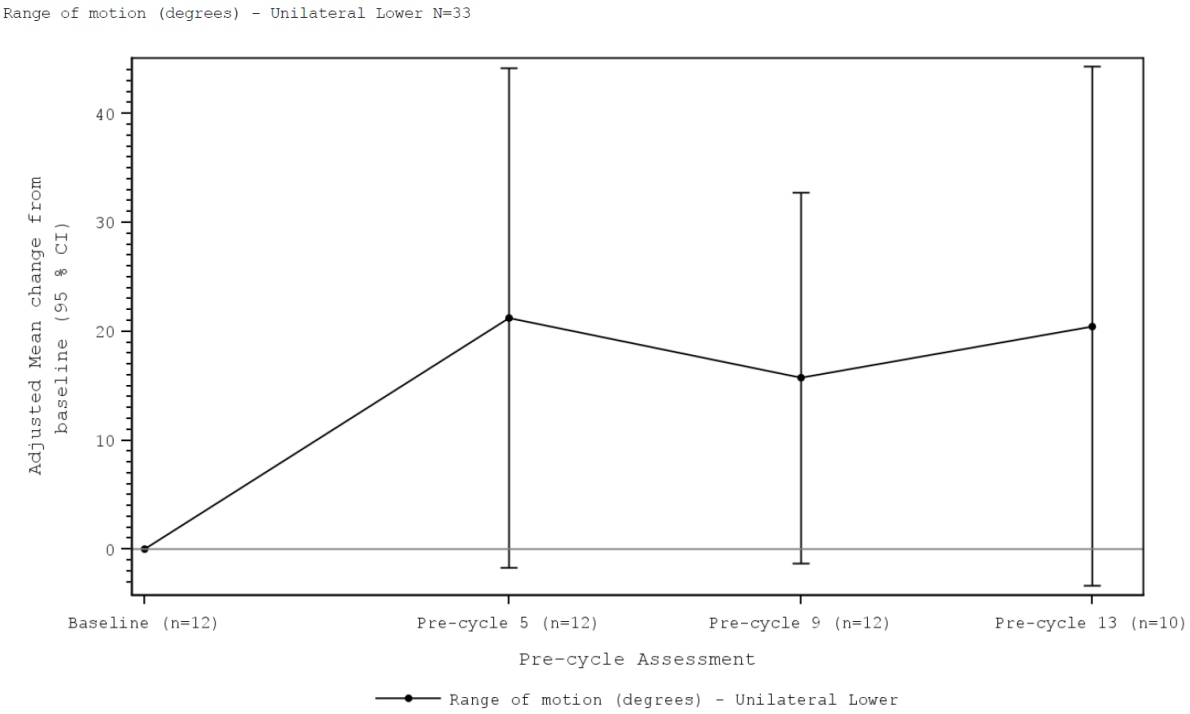


Abbildung 4-89: ROM unilaterale PN der unteren Extremitäten – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

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

Für den Endpunkt lagen Ergebnisse aus einer relevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Studie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.10 Endpunkt: Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-139: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Bei Patienten ab fünf Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch ein PN wurde ein Geschicklichkeitstest mittels Grooved Pegboard durchgeführt. Der Grooved Pegboard-Test ist ein Instrument, das die manuelle Geschicklichkeit und die Koordination untersucht [72]. Bei diesem Test müssen 25 schlüsselartige Stifte (pegs) in Löcher mit zufällig angeordneten Schlitzen auf einer Stecktafel eingesetzt werden. Die Stifte müssen hierbei gedreht werden, damit sie in das Loch passen. Erhoben wird die Zeit bis zur Vervollständigung der Stecktafel, der Z-Score sowie die Anzahl der fallengelassenen Stifte. Der Test wurde jeweils einmal mit der dominanten Hand und einmal mit der nicht-dominaten Hand durchgeführt. Zusätzlich zu der Unterscheidung nach der Händigkeit, wurde auch jeweils die Lokalisation des PN berücksichtigt und die Ergebnisse jeweils einmal für die Hand auf der Seite der PN sowie für die Hand auf der anderen Seite getrennt betrachtet. Falls eine bilaterale PN-Beeinträchtigung vorhanden war, wurde zwischen der am meisten beeinträchtigten und der am wenigsten beeinträchtigten Hand unterschieden. Der Z-Score ist ein standardisierter Wert berechnet mittels im Handbuch angegebenen altersabhängigen Normwerten, ein negativer Z-score zeigt eine überdurchschnittliche Geschicklichkeit, ein positiver Wert eine unterdurchschnittliche Geschicklichkeit für das entsprechende Alter an. Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. Erhebung Die Beurteilung des Grooved Pegboard-Test wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Zyklen sowie bei Behandlungsende vorgenommen. Auswertung Für den Endpunkt Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte für die Zeit bis zur Vervollständigung, Z-score als auch der Anzahl fallengelassener Stifte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. Graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Motorfunktion erhoben mittels Grooved Pegboard-Test wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Die Erhebung des Grooved-Pegboard-Tests wurde bei Patienten von fünf Jahre bis 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Der Geschicklichkeitstest erfolgt mittels Grooved-Pegboard, welches ein valides und etabliertes Instrument zur Quantifizierung der Geschicklichkeit darstellt. Da der Grooved-Pegboard-Test standardisiert erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Geschicklichkeit unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorfunktion gemessen mittels Grooved Pegboard-Test wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-140: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Grooved Pegboard – dominante Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	25 89,64 ± 34,419 86,14 41,0–164,7	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	24 87,58 ± 44,205 77,36 37,0–209,4	24 -1,12 ± 32,697 1,93 -96,7–63,0
Zyklus 9	23 93,86 ± 97,438 74,00 32,6–515,0	23 5,27 ± 83,435 -10,11 -117,0–350,4
Zyklus 13	22 100,15 ± 66,186 87,54 29,7–367,0	22 10,52 ± 54,489 -2,46 -61,3–202,4
Zyklus 25	14 92,13 ± 44,729 84,59 30,4–228,2	14 -7,26 ± 37,660 -12,00 -59,8–63,5
Zyklus 37	12 81,84 ± 16,429 80,82 65,5–126,2	12 -12,49 ± 31,100 -7,87 -84,1–22,0
Zyklus 49	7 74,61 ± 29,297 74,13 21,2–118,7	7 -23,22 ± 40,037 -28,43 -75,5–25,0
Grooved Pegboard – nicht-dominante Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	24 132,61 ± 99,776 100,07 46,0–505,9	–
Zyklus 5	23 111,22 ± 69,964 86,00 39,0–300,0	23 -22,14 ± 73,262 -7,00 -217,6–152,4

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 9	23 108,14 ± 106,296 86,00 31,4–569,0	23 -25,21 ± 58,648 -13,24 -178,4–92,2
Zyklus 13	21 121,53 ± 76,254 99,00 34,1–384,0	21 -0,25 ± 59,076 -11,67 -121,9–134,8
Zyklus 25	13 135,15 ± 141,407 86,16 39,4–584,6	13 -0,70 ± 62,390 -19,87 -95,0–107,4
Zyklus 37	11 94,94 ± 28,211 88,95 68,0–172,1	11 -12,54 ± 33,973 -3,64 -84,0–42,0
Zyklus 49	7 86,85 ± 39,440 76,34 25,6–146,5	7 -6,60 ± 52,110 -3,95 -79,3–67,0
Grooved Pegboard – dominante Hand – Z-score		
Baseline	25 2,29 ± 3,297 1,08 -1,0–12,4	–
Zyklus 5	24 1,59 ± 3,033 0,52 -1,1–13,8	24 -0,62 ± 2,759 0,06 -10,7–4,3
Zyklus 9	23 2,63 ± 8,987 0,36 -0,8–43,2	23 0,34 ± 7,857 -0,54 -13,0–33,7

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 13	22 2,63 ± 6,433 0,60 -0,9–28,9	22 0,28 ± 5,738 -0,35 -12,2–19,5
Zyklus 25	14 1,20 ± 1,992 0,49 -0,7–7,3	14 -1,82 ± 3,371 -1,18 -12,2–1,1
Zyklus 37	12 0,41 ± 0,762 0,35 -0,6–2,2	12 -1,94 ± 3,849 -0,33 -13,0–0,9
Zyklus 49	7 0,49 ± 2,226 0,05 -2,3–5,1	7 -2,91 ± 4,531 -2,53 -12,5–0,8
Grooved Pegboard – nicht-dominante Hand – Z-score		
Baseline	24 4,18 ± 7,978 2,22 -0,9–39,2	–
Zyklus 5	23 2,37 ± 4,489 1,23 -0,7–20,7	23 -1,81 ± 4,564 -0,35 -18,6–4,5
Zyklus 9	23 3,13 ± 9,367 0,64 -1,0–44,9	23 -1,05 ± 3,074 -1,19 -9,4–5,7
Zyklus 13	21 3,51 ± 6,814 1,31 -0,5–28,2	21 -0,30 ± 4,207 -0,62 -11,0–10,1

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25	13 2,92 ± 6,565 1,29 -0,4–24,3	13 -1,84 ± 4,113 -1,17 -15,0–2,0
Zyklus 37	11 0,83 ± 1,203 0,42 -0,3–3,4	11 -1,18 ± 1,411 -1,03 -3,5–1,0
Zyklus 49	7 0,44 ± 1,032 0,41 -1,4–1,9	7 -1,43 ± 1,505 -1,80 -3,2–0,9
Grooved Pegboard – dominante Hand – Anzahl der fallengelassenen Stifte		
Baseline	25 1,16 ± 1,625 1,00 0,0–6,0	–
Zyklus 5	24 1,33 ± 2,665 1,00 0,0–13,0	24 0,13 ± 2,213 0,00 -4,0–7,0
Zyklus 9	23 1,57 ± 2,905 0,00 0,0–11,0	23 0,35 ± 2,773 0,00 -4,0–11,0
Zyklus 13	22 0,86 ± 1,552 0,00 0,0–6,0	22 -0,23 ± 1,744 0,00 -3,0–6,0
Zyklus 25	14 0,86 ± 0,949 0,50 0,0–2,0	14 -0,71 ± 1,637 0,00 -4,0–2,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	11 1,18 ± 1,471 0,00 0,0–4,0	11 -0,55 ± 2,423 -1,00 -4,0–3,0
Zyklus 49	7 0,57 ± 0,535 1,00 0,0–1,0	7 -1,14 ± 2,116 0,00 -5,0–1,0
Grooved Pegboard – nicht-dominante Hand – Anzahl der fallengelassenen Stifte		
Baseline	24 2,46 ± 3,901 1,00 0,0–18,0	–
Zyklus 5	23 0,91 ± 1,345 1,00 0,0–6,0	23 -1,65 ± 3,575 -1,00 -16,0–1,0
Zyklus 9	23 1,48 ± 1,534 1,00 0,0–5,0	23 -1,09 ± 4,144 0,00 -17,0–4,0
Zyklus 13	21 1,62 ± 1,717 1,00 0,0–6,0	21 -0,62 ± 4,080 0,00 -16,0–5,0
Zyklus 25	13 1,38 ± 1,938 1,00 0,0–6,0	13 -1,62 ± 4,788 0,00 -17,0–2,0
Zyklus 37	11 1,45 ± 1,440 1,00 0,0–4,0	11 -1,64 ± 5,005 -1,00 -16,0–3,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max
Zyklus 49	7	7
	1,00 ± 1,155	-0,43 ± 1,813
	1,00	-1,00
	0,0–3,0	-3,0–3,0
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Quelle: [117]		

Insgesamt wurden 33 Kinder und Jugendliche im Alter von fünf Jahren bis 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression bei der Erhebung des Grooved Pegboard-Tests eingeschlossen.

Der mittleren benötigten Zeit zur Vollendung des Tests sowie auch der Z-Score und die Anzahl der fallengelassenen Stifte unterliegt über den Studienverlauf einer Schwankung. Die bis zu Zyklus 25 beobachtete Verbesserung im ersten Datenschnitt konnte auch zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 bestätigt werden. Zum neuen Datenschnitt konnten leichte bis moderate Verbesserungen (geringere Punktwerte, kürzere Ausführungszeiten) im Zeitverlauf über einen längeren Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

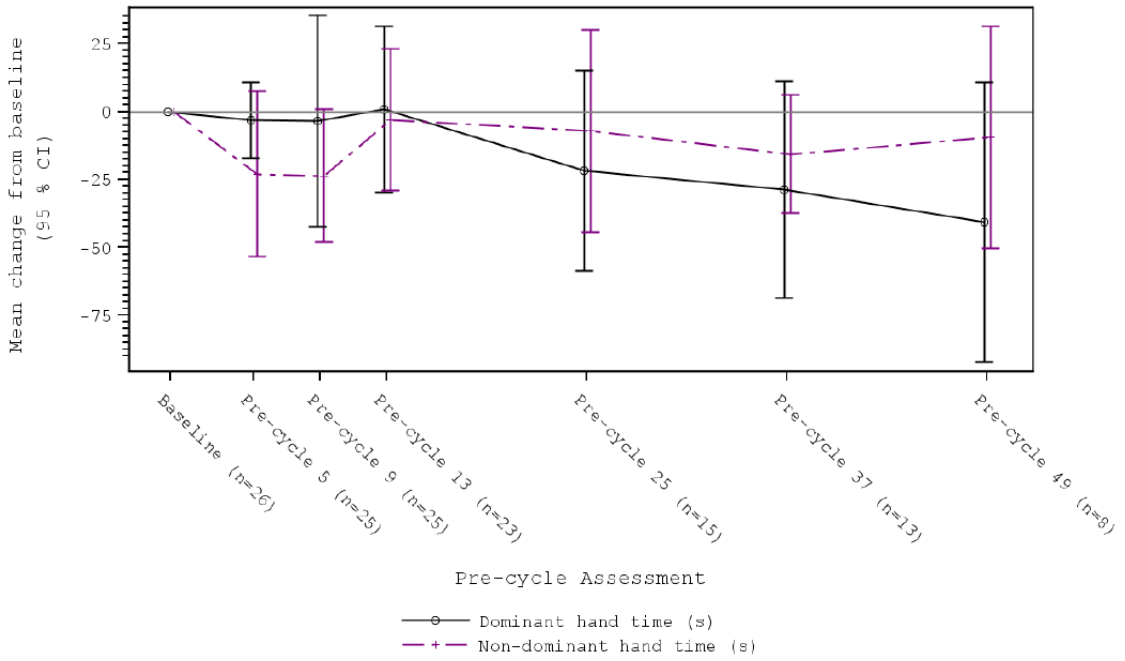


Abbildung 4-90: Grooved Pegboard-Test (benötigte Zeit in sek) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

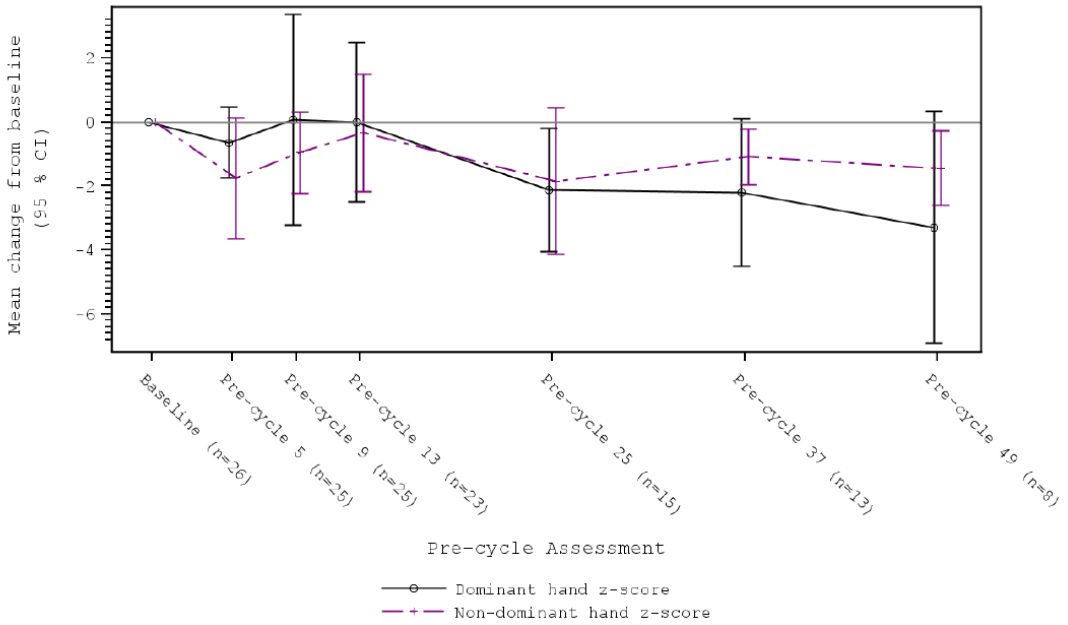


Abbildung 4-91: Grooved Pegboard-Test (Z-Score) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

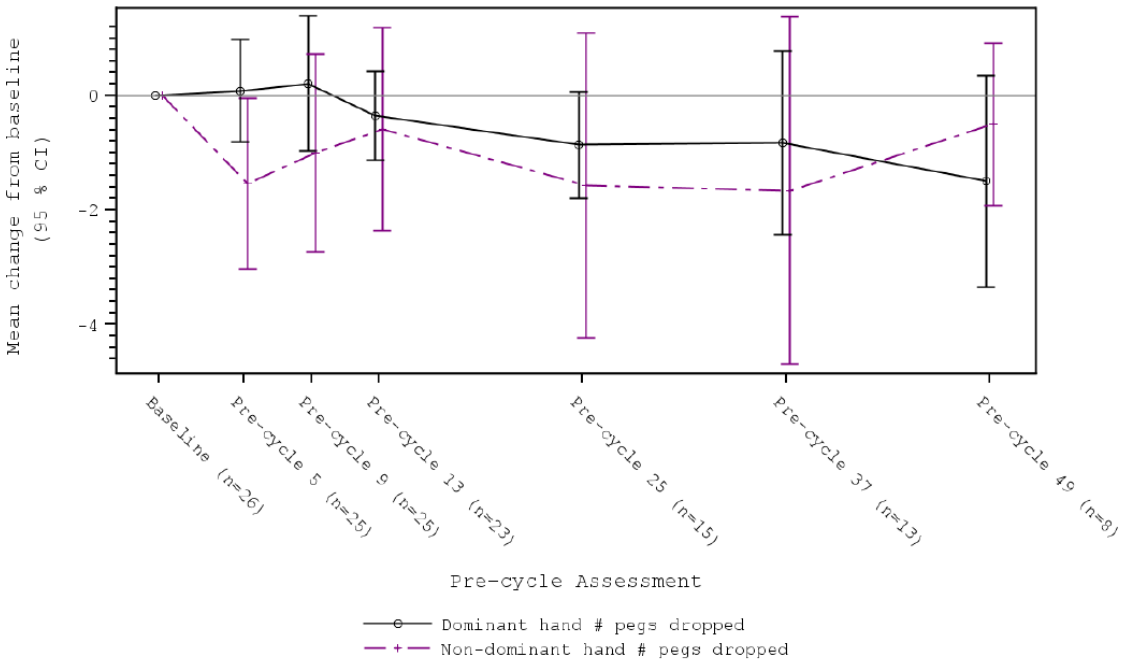


Abbildung 4-92: Grooved Pegboard-Test (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

Tabelle 4-141: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test“ – Patienten mit unilateraler PN – Änderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Grooved Pegboard – Patienten mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	16 123,56 ± 108,572 88,84 41,0–505,9	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	16 116,50 ± 82,302 74,67 46,0–300,0	16 -7,06 ± 70,475 -6,28 -205,9–152,4
Zyklus 9	15 110,38 ± 131,055 84,19 32,6–569,0	15 -15,33 ± 42,407 -1,00 -102,0–63,1
Zyklus 13	15 123,44 ± 78,911 111,66 51,3–384,0	15 -3,00 ± 45,847 -2,69 -121,9–70,4
Zyklus 25	9 156,62 ± 166,547 100,71 39,4–584,6	9 -6,30 ± 68,623 -19,87 -95,0–107,4
Zyklus 37	8 100,73 ± 30,266 94,34 77,4–172,1	8 -19,44 ± 35,322 -6,44 -84,0–26,4
Zyklus 49	5 89,05 ± 47,425 82,50 21,2–146,5	5 -11,61 ± 44,671 -3,95 -70,1–51,3
Grooved Pegboard – Patienten mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	17 111,77 ± 66,273 92,51 41,0–300,0	–
Zyklus 5	17 96,65 ± 45,952 88,08 40,5–209,4	17 -15,12 ± 64,806 -0,01 -217,6–63,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 9	17 98,08 ± 110,698 74,00 32,6–515,0	17 -13,69 ± 107,113 -22,75 -178,4–350,4
Zyklus 13	16 104,34 ± 73,172 88,63 42,9–367,0	16 4,33 ± 65,713 -3,63 -111,0–202,4
Zyklus 25	10 90,38 ± 52,826 77,60 30,4–228,2	10 -12,80 ± 38,417 -19,37 -59,8–63,5
Zyklus 37	9 80,60 ± 18,664 72,27 65,5–126,2	9 -17,97 ± 31,693 -11,00 -84,1–21,8
Zyklus 49	5 65,06 ± 23,350 74,13 25,6–86,1	5 -35,94 ± 44,053 -44,40 -79,3–15,9
Grooved Pegboard – Patienten mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand – Z-score		
Baseline	16 4,06 ± 9,516 1,46 -0,9–39,2	–
Zyklus 5	16 2,76 ± 5,299 0,61 -0,7–20,7	16 -1,30 ± 4,950 -0,38 -18,6–4,5
Zyklus 9	15 3,76 ± 11,491 0,44 -1,0–44,9	15 -0,56 ± 2,190 -0,54 -3,7–5,7

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 13	15 3,12 ± 7,080 0,83 -0,3–28,2	15 -1,14 ± 2,824 -0,50 -11,0–0,6
Zyklus 25	9 3,90 ± 7,767 1,29 -0,3–24,3	9 -2,77 ± 4,755 -1,78 -15,0–0,2
Zyklus 37	8 0,99 ± 1,267 0,48 -0,1–3,4	8 -1,66 ± 1,825 -1,67 -4,0–1,0
Zyklus 49	5 1,02 ± 2,720 0,53 -2,3–5,1	5 -1,39 ± 1,646 -1,80 -3,2–0,8
Grooved Pegboard – Patienten mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand – Z-score		
Baseline	17 3,19 ± 4,310 1,78 -1,0–12,4	–
Zyklus 5	17 1,79 ± 3,319 1,33 -1,1–13,8	17 -1,40 ± 3,983 -0,10 -10,9–4,3
Zyklus 9	17 2,72 ± 10,463 0,03 -0,8–43,2	17 -0,46 ± 9,535 -1,23 -13,0–33,7
Zyklus 13	16 2,37 ± 7,151 0,30 -0,6–28,9	16 -0,26 ± 6,153 -0,47 -12,2–19,5

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25	10 1,00 ± 2,381 0,13 -0,7–7,3	10 -2,09 ± 3,740 -1,00 -12,2–0,7
Zyklus 37	9 0,25 ± 0,803 0,13 -0,6–2,2	9 -2,16 ± 4,317 -0,39 -13,0–0,9
Zyklus 49	5 -0,19 ± 0,705 -0,15 -1,4–0,4	5 -3,60 ± 5,168 -1,88 -12,5–0,4
Grooved Pegboard – Patienten mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand – # Stifte fallengelassen		
Baseline	16 3,06 ± 4,449 1,50 0,0–18,0	–
Zyklus 5	16 2,13 ± 3,284 1,00 0,0–13,0	16 -0,94 ± 4,725 -0,50 -16,0–7,0
Zyklus 9	15 1,80 ± 2,396 1,00 0,0–9,0	15 -1,40 ± 4,657 -1,00 -17,0–3,0
Zyklus 13	15 1,33 ± 1,915 0,00 0,0–6,0	15 -1,67 ± 4,337 -1,00 -16,0–2,0
Zyklus 25	9 1,89 ± 2,205 1,00 0,0–6,0	9 -2,78 ± 5,608 -1,00 -17,0–1,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	8 2,13 ± 1,246 2,00 0,0–4,0	8 -2,50 ± 5,880 -0,50 -16,0–3,0
Zyklus 49	5 1,00 ± 0,707 1,00 0,0–2,0	5 -1,80 ± 2,168 -1,00 -5,0–0,0
Grooved Pegboard – Patienten mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand – # Stifte fallengelassen		
Baseline	17 1,76 ± 2,107 1,00 0,0–8,0	–
Zyklus 5	17 0,76 ± 0,903 1,00 0,0–3,0	17 -1,00 ± 2,236 0,00 -7,0–3,0
Zyklus 9	17 1,82 ± 2,767 1,00 0,0–11,0	17 0,06 ± 3,716 0,00 -7,0–11,0
Zyklus 13	16 1,31 ± 1,621 1,00 0,0–6,0	16 -0,06 ± 2,112 0,00 -3,0–6,0
Zyklus 25	10 0,90 ± 0,876 1,00 0,0–2,0	10 -0,70 ± 1,494 -0,50 -3,0–2,0
Zyklus 37	8 1,13 ± 1,642 0,00 0,0–4,0	8 -0,50 ± 2,390 -1,00 -3,0–3,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	5 0,40 ± 0,548 0,00 0,0–1,0	5 -0,80 ± 1,483 -1,00 -3,0–1,0
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Quelle: [117]		

Von den 33 Kinder und Jugendlichen im Alter von fünf Jahre bis 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression, wiesen 17 Kinder und Jugendliche ein unilaterales PN auf.

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

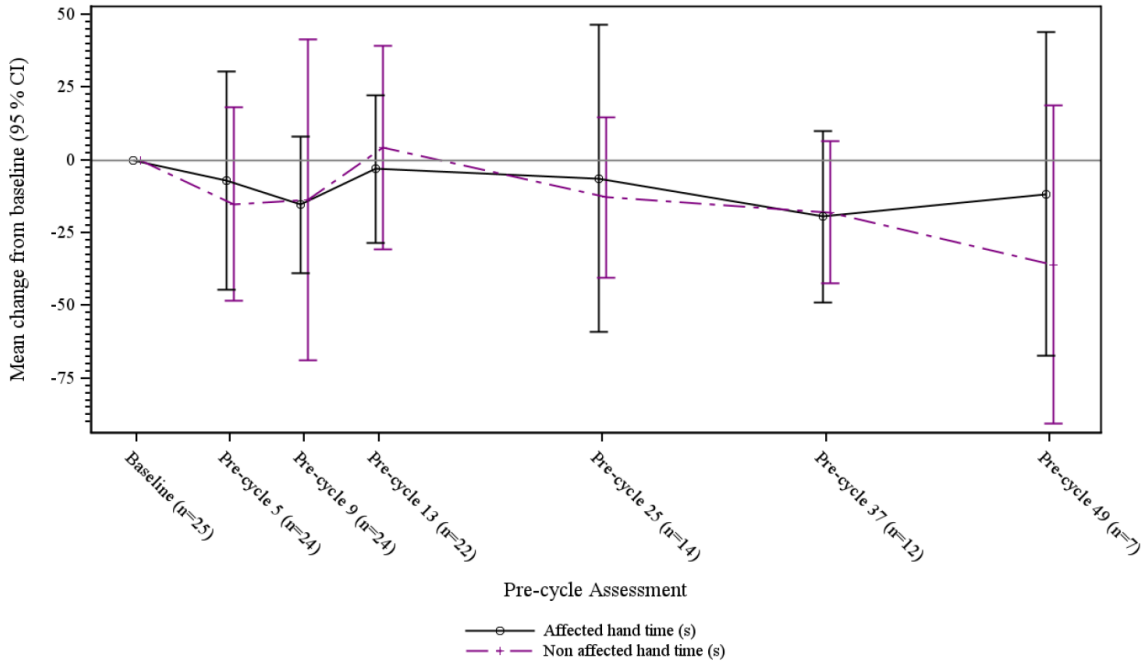


Abbildung 4-93: Grooved Pegboard-Test (benötigte Zeit in sek) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

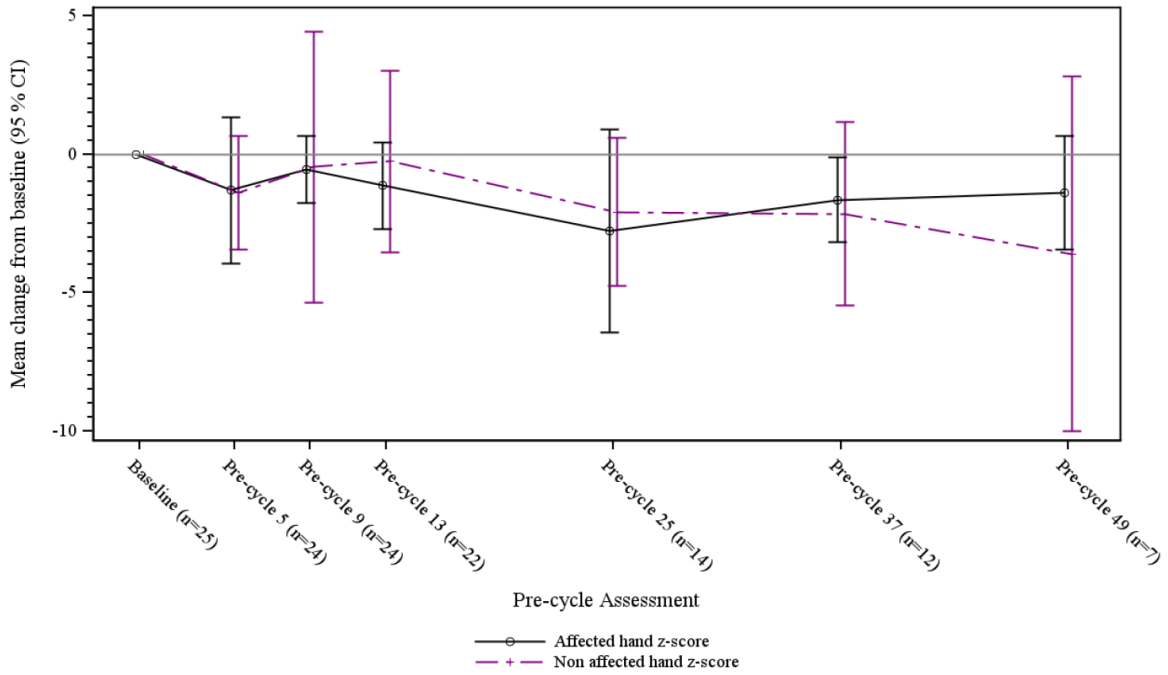


Abbildung 4-94: Grooved Pegboard-Test (Z-Score) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

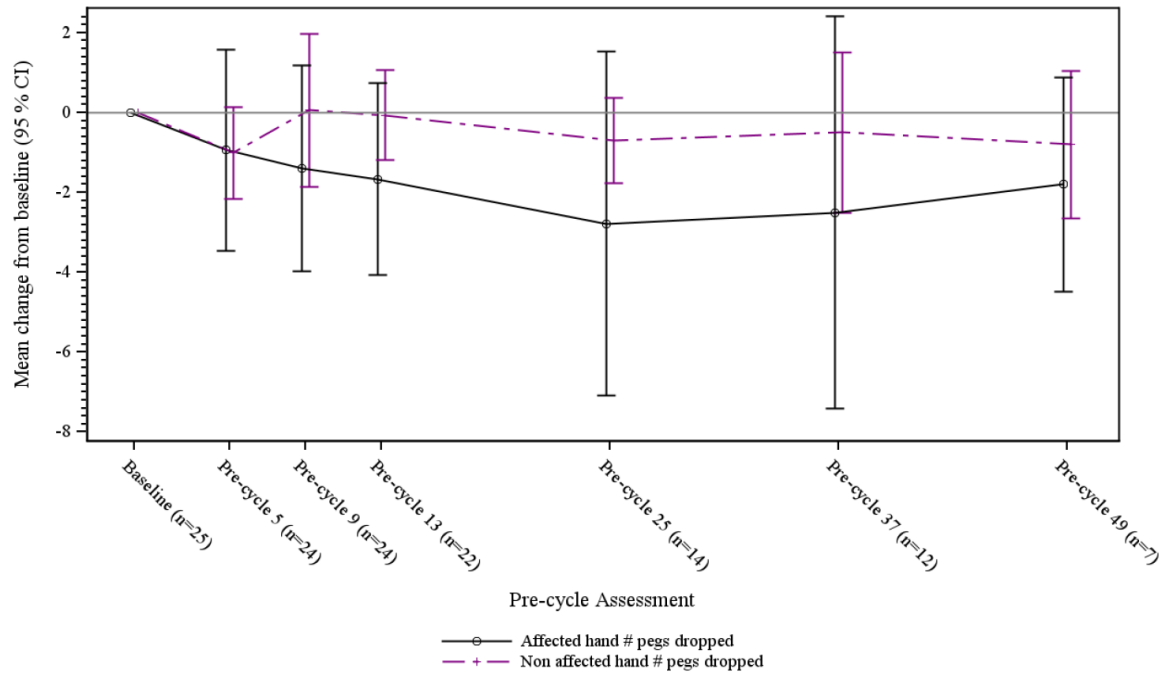


Abbildung 4-95: Grooved Pegboard-Test (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – unilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

Tabelle 4-142: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test“ – Patienten mit bilateraler PN – Änderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Grooved Pegboard – Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	8 89,74 ± 30,838 88,94 51,0–137,0	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	7 70,84 ± 21,663 78,72 37,0–101,0	7 -15,67 ± 15,260 -14,00 -36,0–3,0
Zyklus 9	7 87,03 ± 36,325 79,84 35,8–144,0	7 0,51 ± 39,301 -12,00 -33,8–84,0
Zyklus 13	6 85,10 ± 37,572 81,64 29,7–144,0	6 -3,04 ± 46,803 -18,56 -43,1–84,0
Zyklus 25	4 89,32 ± 19,164 85,14 72,0–115,0	4 4,12 ± 36,697 -7,63 -23,3–55,0
Zyklus 37	3 78,71 ± 5,814 82,00 72,0–82,1	3 3,35 ± 20,692 7,00 -18,9–22,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 72,6–85,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -28,4–25,0
Grooved Pegboard – Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand – benötigte Zeit (sek)		
Baseline	8 103,60 ± 53,018 94,20 46,0–209,8	–
Zyklus 5	7 93,87 ± 41,360 84,97 39,0–154,2	7 -8,02 ± 25,886 -2,00 -55,7–26,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 9	7 101,95 ± 45,675 96,38 31,4–164,0	7 0,06 ± 56,780 4,94 -98,9–92,2
Zyklus 13	6 120,62 ± 78,792 95,48 34,1–238,0	6 36,72 ± 64,581 5,67 -12,9–134,8
Zyklus 25	4 94,01 ± 38,248 80,08 65,9–150,0	4 14,41 ± 51,642 -4,45 -23,5–90,0
Zyklus 37	3 86,32 ± 17,152 88,95 68,0–102,0	3 6,44 ± 32,171 -2,00 -20,7–42,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 75,1–127,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -34,6–67,0
Grooved Pegboard – Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand – Z-score		
Baseline	8 2,48 ± 2,686 1,93 -0,1–6,8	–
Zyklus 5	7 0,88 ± 1,312 0,19 -0,5–3,4	7 -1,32 ± 1,538 -0,57 -3,5–0,3
Zyklus 9	7 1,80 ± 2,230 1,33 -0,5–5,7	7 -0,40 ± 2,172 -0,55 -3,3–3,4

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 13	6 2,97 ± 4,537 1,50 -0,9–11,8	6 0,41 ± 5,642 -1,28 -4,1–11,3
Zyklus 25	4 1,46 ± 0,834 1,36 0,6–2,5	4 -0,65 ± 1,784 -0,74 -2,2–1,1
Zyklus 37	3 0,70 ± 0,798 0,57 0,0–1,6	3 -0,56 ± 1,245 -0,52 -1,8–0,7
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,1–0,6	2 n. b. ± n. b. n. b. -2,7–(-0,4)
Grooved Pegboard – Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand – Z-score		
Baseline	8 2,33 ± 2,400 2,14 -0,2–6,2	–
Zyklus 5	7 1,70 ± 2,416 1,30 -0,6–6,7	7 -0,38 ± 1,220 -0,18 -2,2–1,2
Zyklus 9	7 2,44 ± 3,119 1,19 -0,7–8,4	7 0,36 ± 2,376 0,44 -3,2–4,2
Zyklus 13	6 4,87 ± 6,431 2,25 -0,5–15,1	6 3,11 ± 5,115 0,92 -1,2–10,1

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25	4 0,94 ± 1,252 0,87 -0,4–2,4	4 -0,22 ± 1,815 -0,40 -2,1–2,0
Zyklus 37	3 0,62 ± 0,960 0,42 -0,2–1,7	3 -0,68 ± 1,029 -0,18 -1,9–0,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,4–1,3	2 n. b. ± n. b. n. b. -3,1–0,9
Grooved Pegboard – Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand – # Stifte fallengelassen		
Baseline	8 0,38 ± 0,518 0,00 0,0–1,0	–
Zyklus 5	7 0,43 ± 0,535 0,00 0,0–1,0	7 0,00 ± 0,816 0,00 -1,0–1,0
Zyklus 9	7 0,14 ± 0,378 0,00 0,0–1,0	7 -0,29 ± 0,756 0,00 -1,0–1,0
Zyklus 13	6 0,17 ± 0,408 0,00 0,0–1,0	6 -0,17 ± 0,408 0,00 -1,0–0,0
Zyklus 25	4 0,25 ± 0,500 0,00 0,0–1,0	4 0,00 ± 0,000 0,00 0,0–0,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	3 0,67 ± 1,155 0,00 0,0–2,0	3 0,33 ± 1,528 0,00 -1,0–2,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–1,0	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0
Grooved Pegboard – Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand – Anzahl der fallengelassenen Stifte		
Baseline	8 0,75 ± 1,389 0,00 0,0–4,0	–
Zyklus 5	7 0,43 ± 0,787 0,00 0,0–2,0	7 -0,43 ± 0,976 0,00 -2,0–1,0
Zyklus 9	7 1,57 ± 1,718 1,00 0,0–4,0	7 0,71 ± 1,604 0,00 -1,0–3,0
Zyklus 13	6 1,83 ± 1,722 1,50 0,0–5,0	6 1,50 ± 1,975 1,00 -1,0–5,0
Zyklus 25	4 0,75 ± 0,957 0,50 0,0–2,0	4 0,25 ± 1,258 0,00 -1,0–2,0
Zyklus 37	3 0,33 ± 0,577 0,00 0,0–1,0	3 -0,33 ± 1,155 -1,00 -1,0–1,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durch PN** **N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–3,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -1,0–3,0
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Quelle: [117]		

Von den 33 Kinder und Jugendlichen im Alter von fünf bis 18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression, wiesen acht Kinder und Jugendliche ein bilaterales PN auf.

Zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 zeigten sich für die bilateralen PN eine hohe Variabilität der Werte, welche überwiegend auf dem Niveau zu Baseline liegen.

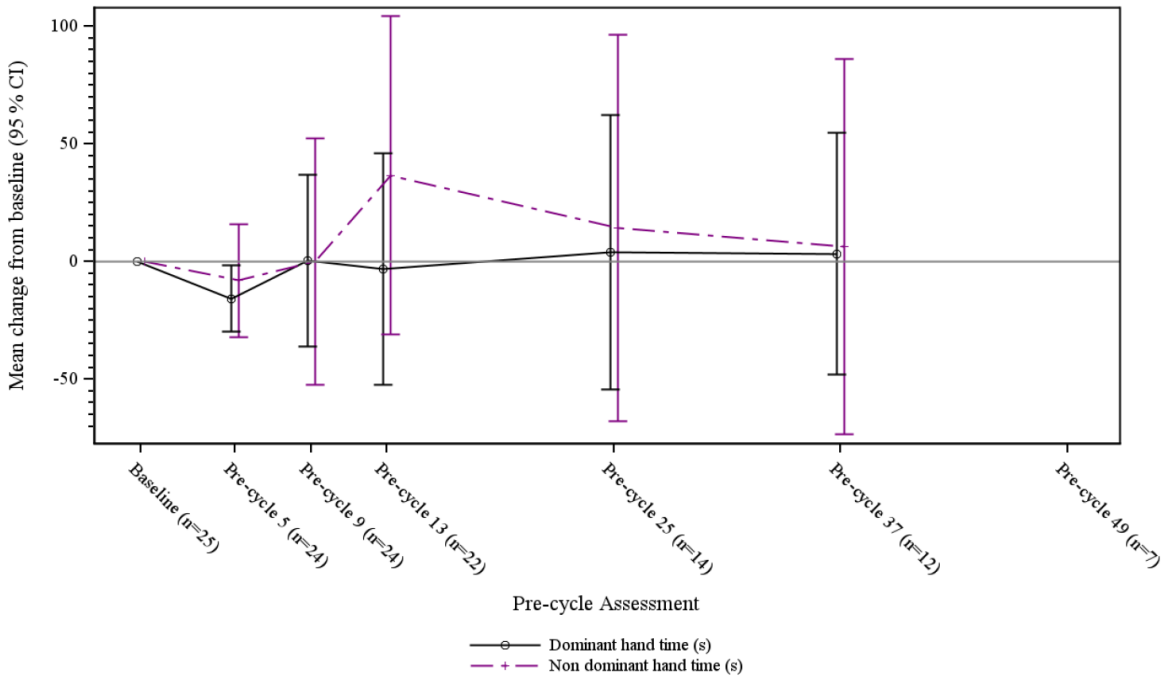


Abbildung 4-96: Grooved Pegboard-Test (benötigte Zeit in sek) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline in Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

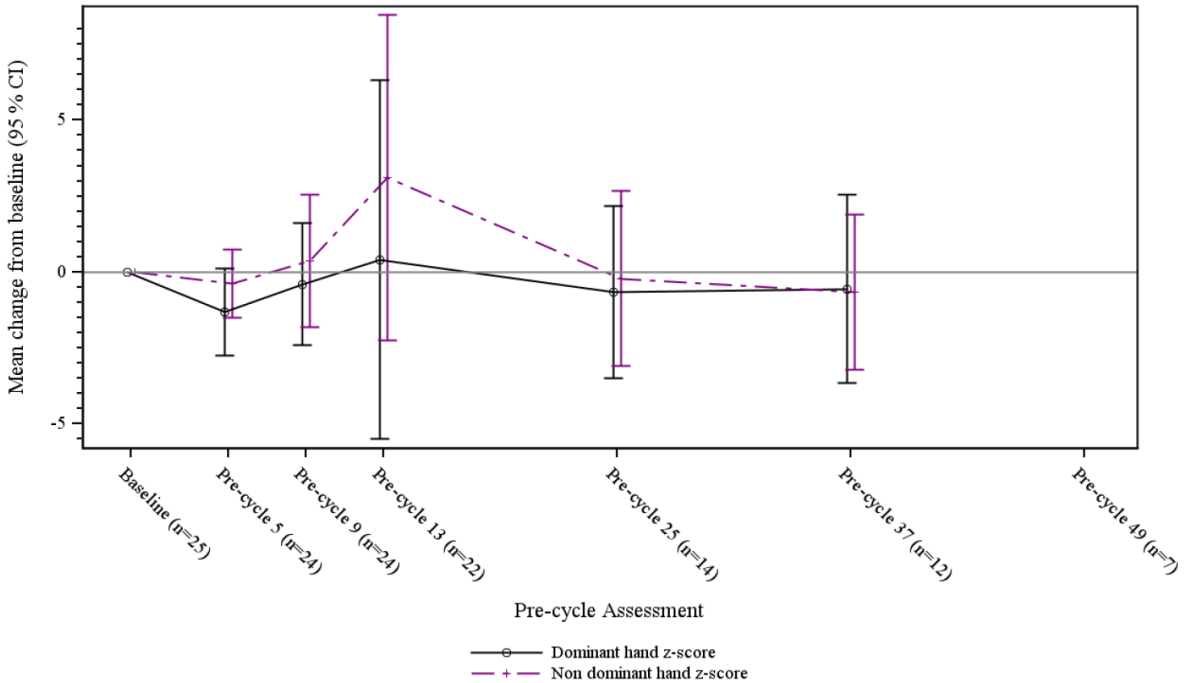


Abbildung 4-97: Grooved Pegboard-Test (Z-Score) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

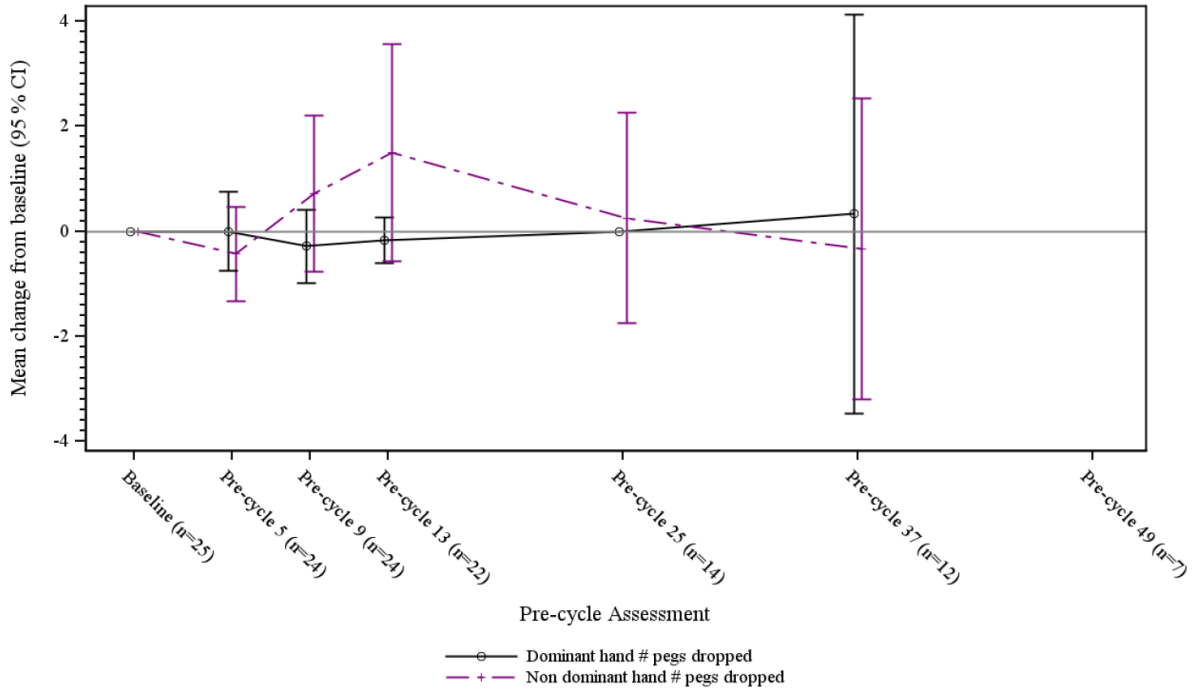


Abbildung 4-98: Grooved Pegboard-Test (Anzahl der fallengelassenen Stifte) – bilaterale PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

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

Für den Endpunkt lagen Ergebnisse aus einer relevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Studie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.11 Endpunkt: Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-143: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff" – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Die Greifkraft und die Kraft des Schlüsselgriffs (grip strength and key pinch) wurde mittels Dynamometer in kg bei Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfähigkeit bestimmt. Ob eine PN assoziierte Morbidität der Motorfunktion vorlag, entschied der Prüfarzt bei Baseline auf Basis der Lage der PN und den vorhandenen Symptomen. Bei unilateraler PN-Lokalisation wurde, zwischen der durch die PN beeinträchtigten und der nicht von der PN beeinträchtigten Seite unterschieden. Bei bilateraler PN-Lokalisation wurde zwischen der dominanten und der nicht-dominanten Hand unterschieden. Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. <u>Erhebung</u> Die Beurteilung der Greifkraft und die Kraft des Schlüsselgriffs wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Zyklen sowie bei Behandlungsende vorgenommen. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Motorfunktion: Greifkraft und die Kraft des Schlüsselgriffs werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. Graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Motorfunktion erhoben mittels Greifkraft und Schlüsselgriff wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Da die Messung der Greifkraft und der Kraft des Schlüsselgriffs mittels eines Dynamometers erfolgt, ist diese objektiv. Somit erfolgte die Beurteilung des Endpunktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es

liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorfunktion gemessen mittels Greifkraft und Schlüsselgriff wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-144: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Greifkraft“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Greifkraft – linke Hand (kg)		
Baseline	13 12,86 ± 7,132 14,00 2,7–27,3	–
Zyklus 5	22 15,61 ± 13,409 12,65 0,0–62,6	10 0,90 ± 5,193 -0,53 -4,0–14,6
Zyklus 9	23 16,32 ± 9,186 17,00 0,7–33,0	11 2,43 ± 5,088 2,03 -3,3–15,6
Zyklus 13	22 17,31 ± 9,175 17,84 1,0–35,0	10 4,01 ± 5,638 3,17 -3,0–18,6
Zyklus 25	14 18,52 ± 12,185 19,00 0,8–45,7	9 4,68 ± 7,280 2,00 -3,2–22,6

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	7 14,83 ± 10,215 10,00 1,3–28,0	5 2,09 ± 12,994 9,17 -18,6–12,6
Zyklus 49	4 22,72 ± 11,095 23,49 9,9–34,0	3 10,09 ± 16,103 2,37 -0,7–28,6
Greifkraft – rechte Hand (kg)		
Baseline	13 14,47 ± 8,598 10,67 4,0–34,0	–
Zyklus 5	23 13,95 ± 8,776 10,73 2,0–30,0	11 1,61 ± 5,585 1,00 -4,3–15,8
Zyklus 9	22 16,34 ± 8,621 14,00 3,2–34,0	10 1,43 ± 2,440 0,67 -2,5–6,4
Zyklus 13	22 17,66 ± 8,679 16,00 3,9–36,7	10 4,33 ± 3,746 4,00 0,0–13,8
Zyklus 25	14 19,73 ± 8,934 18,80 8,0–32,0	9 5,92 ± 7,474 4,70 -2,0–23,8
Zyklus 37	7 16,11 ± 9,929 15,33 5,0–35,0	5 4,38 ± 12,073 4,66 -15,5–15,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	4 24,89 ± 11,515 26,34 9,9–37,0	3 13,06 ± 15,412 5,37 3,0–30,8
Greifkraft – Patienten mit unilateraler PN – betroffene Hand (kg)		
Baseline	11 10,58 ± 6,146 9,50 2,7–24,3	–
Zyklus 5	16 11,66 ± 7,537 10,00 0,0–29,0	10 1,43 ± 5,656 -0,19 -4,0–15,8
Zyklus 9	16 14,37 ± 9,026 12,67 0,7–33,0	9 0,91 ± 2,888 0,66 -3,3–6,4
Zyklus 13	16 15,09 ± 7,959 14,67 1,0–30,7	9 3,64 ± 4,584 3,80 -3,0–13,8
Zyklus 25	11 14,83 ± 9,753 17,00 0,8–30,0	8 6,06 ± 7,886 4,35 -3,2–23,8
Zyklus 37	4 11,19 ± 7,880 12,08 1,3–19,3	4 -0,10 ± 12,109 0,98 -15,5–13,1
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 29,7–37,0	2 n. b. ± n. b. n. b. 5,4–30,8

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Greifkraft – Patienten mit unilateraler PN – nicht-betroffene Hand (kg)		
Baseline	11 14,97 ± 9,565 14,67 4,0–34,0	–
Zyklus 5	15 15,87 ± 7,992 14,00 5,0–30,0	9 0,65 ± 5,670 -1,05 -4,3–14,6
Zyklus 9	17 18,20 ± 8,166 18,50 4,7–34,0	10 2,53 ± 5,060 1,34 -2,5–15,6
Zyklus 13	16 20,44 ± 8,580 18,50 8,0–35,0	9 4,74 ± 5,459 3,37 0,0–18,6
Zyklus 25	11 20,88 ± 12,461 16,67 8,0–45,7	8 4,83 ± 7,784 2,85 -2,0–22,6
Zyklus 37	4 18,49 ± 7,911 18,65 8,7–28,0	4 1,94 ± 14,098 6,90 -18,6–12,6
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 29,7–34,0	2 n. b. ± n. b. n. b. 2,4–28,6
Greifkraft – Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand (kg)		
Baseline	2 n. b. ± n. b. n. b. 18,1–20,0	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	7 15,40 ± 10,338 16,00 2,0–29,8	1 n. b. ± n. b. n. b. 3,6–3,6
Zyklus 9	6 17,04 ± 10,129 16,71 3,2–31,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 4,3–4,3
Zyklus 13	6 17,88 ± 11,884 17,01 3,9–36,7	1 n. b. ± n. b. n. b. 4,7–4,7
Zyklus 25	3 26,20 ± 5,871 26,33 20,3–32,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 6,3–6,3
Zyklus 37	3 18,33 ± 14,434 10,00 10,0–35,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 15,0–15,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 9,9–23,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 3,0–3,0
Greifkraft – Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand (kg)		
Baseline	2 n. b. ± n. b. n. b. 18,0–18,1	–
Zyklus 5	7 18,86 ± 21,685 10,88 2,0–62,6	1 n. b. ± n. b. n. b. 3,0–3,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 9	6 15,56 ± 9,878 15,42 2,9–30,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 3,3–3,3
Zyklus 13	6 15,58 ± 8,199 15,73 5,4–27,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 3,3–3,3
Zyklus 25	3 21,37 ± 1,332 21,46 20,0–22,7	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,0–2,0
Zyklus 37	3 14,28 ± 12,124 9,85 5,0–28,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 10,0–10,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 9,9–17,3	1 n. b. ± n. b. n. b. -0,7–(-0,7)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [117]

Tabelle 4-145: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Schlüsselgriff“ – Änderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Kraft des Schlüsselgriffs – linke Hand (kg)		
Baseline	13 4,78 ± 2,361 4,50 1,3–10,0	–
Zyklus 5	21 5,69 ± 2,830 4,67 1,2–12,0	10 0,57 ± 2,963 0,27 -6,0–5,5
Zyklus 9	23 5,51 ± 2,966 5,00 1,0–14,0	11 0,18 ± 2,159 0,16 -5,5–3,3
Zyklus 13	22 5,45 ± 2,478 5,19 1,0–9,3	10 0,32 ± 2,743 0,39 -6,0–5,1
Zyklus 25	14 5,64 ± 2,913 5,72 1,3–12,0	9 0,31 ± 3,213 0,67 -7,5–4,3
Zyklus 37	7 8,70 ± 8,976 6,33 2,2–28,7	5 5,14 ± 8,688 1,50 0,8–20,7
Zyklus 49	3 7,08 ± 1,418 7,80 5,5–8,0	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–2,3

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Kraft des Schlüsselgriffs – rechte Hand (kg)		
Baseline	13 5,52 ± 4,122 4,30 2,5–18,0	–
Zyklus 5	22 5,91 ± 2,343 5,75 2,3–10,0	11 0,91 ± 3,763 1,50 -9,5–4,5
Zyklus 9	22 5,77 ± 3,179 5,00 2,3–17,0	10 -0,05 ± 3,194 0,83 -9,0–2,0
Zyklus 13	22 5,70 ± 2,085 5,44 2,3–9,9	10 0,33 ± 3,651 0,78 -9,5–4,0
Zyklus 25	14 6,35 ± 2,298 6,26 2,7–9,5	9 0,70 ± 3,909 1,67 -9,0–5,2
Zyklus 37	7 9,02 ± 8,593 6,36 4,0–28,3	5 5,62 ± 8,278 2,50 1,0–20,3
Zyklus 49	3 6,96 ± 2,191 7,50 4,6–8,8	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,8–2,5
Kraft des Schlüsselgriffs – Patienten mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (kg)		
Baseline	11 4,37 ± 2,615 3,50 1,3–10,0	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	15 5,75 ± 2,582 4,99 1,2 – 10,0	10 0,88 ± 2,856 1,42 -6,0 – 4,5
Zyklus 9	16 5,16 ± 2,985 4,50 1,0–14,0	9 -0,12 ± 2,098 0,50 -5,5–1,5
Zyklus 13	16 5,21 ± 2,222 5,08 1,0–8,5	9 0,34 ± 2,749 0,50 -6,0–4,0
Zyklus 25	11 5,03 ± 2,916 4,33 1,3–9,5	8 0,46 ± 3,581 0,87 -7,5–5,2
Zyklus 37	4 10,45 ± 12,069 5,65 2,2–28,3	4 6,19 ± 9,457 1,79 0,8–20,3
Zyklus 49	1 n. b. ± n. b. n. b. 8,8–8,8	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,8–0,8
Kraft des Schlüsselgriffs – Patienten mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand (kg)		
Baseline	11 5,73 ± 4,389 4,23 2,2–18,0	–
Zyklus 5	14 7,26 ± 2,563 7,75 3,0–12,0	9 0,59 ± 4,279 0,44 -9,5–5,5

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 9	17 6,53 ± 3,487 5,00 2,8–17,0	10 -0,15 ± 3,253 0,58 -9,0–3,3
Zyklus 13	16 6,12 ± 2,205 6,20 2,8–9,3	9 -0,09 ± 3,866 0,50 -9,5–5,1
Zyklus 25	11 6,48 ± 2,767 6,17 2,7–12,0	8 0,14 ± 3,945 0,64 -9,0–4,3
Zyklus 37	4 12,02 ± 11,114 6,75 5,9–28,7	4 6,64 ± 9,400 2,44 1,0–20,7
Zyklus 49	1 n. b. ± n. b. n. b. 8,0–8,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0
Kraft des Schlüsselgriffs – Patienten mit bilateraler PN – dominante Hand (kg)		
Baseline	2 n. b. ± n. b. n. b. 5,0–6,8	–
Zyklus 5	7 4,72 ± 1,906 4,53 2,3–7,8	1 n. b. ± n. b. n. b. 1,5–1,5
Zyklus 9	6 5,11 ± 2,317 5,44 2,3–8,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,0–2,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 13	6 5,62 ± 2,685 5,44 2,3–9,9	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,2–2,2
Zyklus 25	3 7,15 ± 0,695 7,50 6,4–7,6	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,5–2,5
Zyklus 37	3 5,45 ± 1,271 6,00 4,0–6,4	1 n. b. ± n. b. n. b. 1,0–1,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 5,5–7,5	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,5–2,5
Kraft des Schlüsselgriffs – Patienten mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand (kg)		
Baseline	2 n. b. ± n. b. n. b. 5,4 – 5,5	–
Zyklus 5	7 4,09 ± 1,686 4,08 1,8–6,6	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,1–0,1
Zyklus 9	6 4,88 ± 2,421 4,99 1,8–7,5	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,0–2,0
Zyklus 13	6 5,08 ± 2,429 5,10 1,8–8,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,0–2,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25	3 6,59 ± 1,010 7,00 5,4–7,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 1,8–1,8
Zyklus 37	3 5,94 ± 1,682 6,82 4,0–7,0	1 n. b. ± n. b. n. b. 1,5–1,5
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 4,6–7,8	1 n. b. ± n. b. n. b. 2,3–2,3

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [117]

Insgesamt wurden 33 Kinder und Jugendliche mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion bei Baseline in die Auswertung eingeschlossen. Für 13 Patienten lagen Daten für die Messung der Greifkraft und für die Messung der Kraft des Schlüsselgriffs vor.

Die Greifkraft verbesserte sich im Studienverlauf unter Behandlung mit Selumetinib. Zu Baseline konnten die Patienten mit der linken Hand mit einer mittleren Kraft von 12,86 ± 7,132 kg zugreifen. Unter der Behandlung mit Selumetinib erhöhte sich die Greifkraft um durchschnittlich 10,09 ± 16,103 kg bis zum Zyklus 49. Dies entspricht einer mittleren Verbesserung von 78 % gegenüber dem Ausgangswert. Für die rechte Hand lag die mittlere Greifkraft mit 14,47 ± 8,598 kg bei Baseline etwas höher als die Greifkraft der linken Hand. Aber auch mit der rechten Hand können die Patienten unter Behandlung mit Selumetinib bis zum Zyklus 49 mit einer Erhöhung von 13,06 ± 15,412 kg (90 %) stärker zugreifen. Eine Zunahme der Greifkraft zeigt sich auch bei differenzierter Betrachtung nach unilateralen PN.

Die Kraft des Schlüsselgriffs blieb im Studienverlauf stabil.

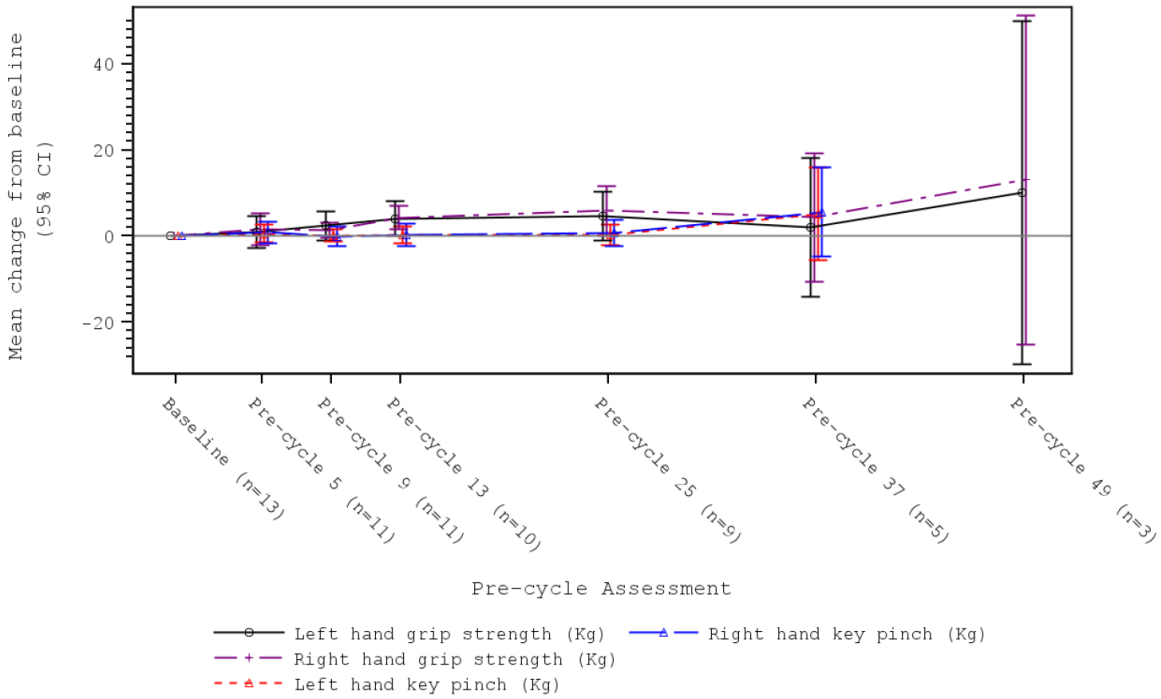


Abbildung 4-99: Motorfunktion: Greifkraft – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

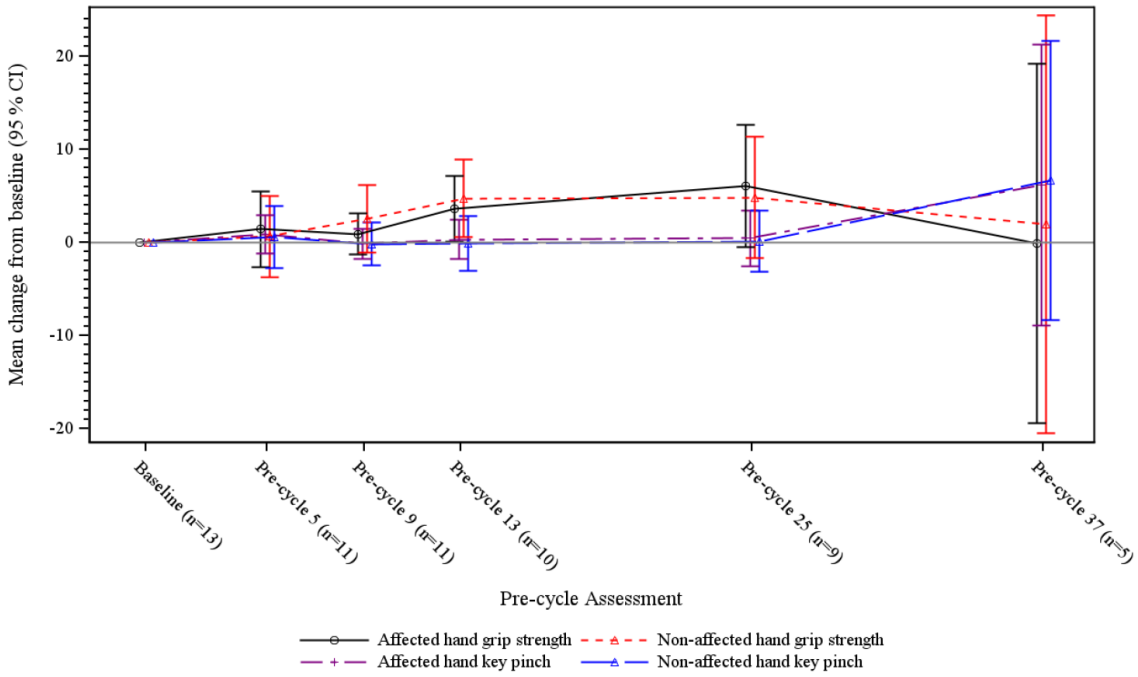


Abbildung 4-100: Motorfähigkeit: Kraft des Schlüsselgriffs – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

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

Für den Endpunkt lagen Ergebnisse aus einer relevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Studie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.12 Endpunkt: Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-146: Operationalisierung des Endpunkts „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Die Beinlängendiskrepanz, also der Unterschied der Länge beider Beine in cm wurde bei Patienten mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts (Plexus lumbosacralis) oder der unteren Extremität gemessen. Das Lenden-Kreuz-Geflecht ist ein Geflecht der anterioren Äste der Spinalnerven des Lenden- und Kreuzabschnitts des Rückenmarks Die Messung sollte vom vorderen oberen Darmbeinstachel bis zum Schienbeinknöchel durchgeführt werden. Die Patienten sollten hierfür in Rückenlage mit gestreckten Hüften und Knien liegen. Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. <u>Erhebung</u> Die Beurteilung der Beinlängendiskrepanz wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Zyklen sowie bei Behandlungsende vorgenommen. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mittleren Veränderung mit 95 %-KI.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Motorfunktion erhoben mittels Beinlängendiskrepanz wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Da die Messung der Beinlängendiskrepanz objektiv ist, erfolgte die Beurteilung des Endpunktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das

Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorfunktion gemessen mittels Beinlängendiskrepanz wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-147: Ergebnisse für den Endpunkt „Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts oder der unteren Extremität N = 33**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max
Beinlängendiskrepanz (cm)		
Baseline	23 2,10 ± 1,805 1,50 0,1–8,5	–
Zyklus 5	21 2,13 ± 2,638 1,00 0,0–10,5	19 -0,05 ± 1,336 0,00 -2,8–3,5
Zyklus 9	21 1,99 ± 1,872 1,00 0,0–6,0	18 -0,14 ± 1,105 -0,25 -2,5–2,0
Zyklus 13	19 1,90 ± 1,628 1,20 0,1–5,5	18 -0,23 ± 1,000 -0,25 -3,0–1,1
Zyklus 25	14 1,54 ± 1,438 1,00 0,2–5,0	13 -0,55 ± 1,442 -0,50 -3,5–2,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts oder der unteren Extremität N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	14 1,24 ± 1,508 0,75 0,0–5,5	11 -0,94 ± 1,000 -1,00 -3,0–1,0
Zyklus 49	8 1,48 ± 1,396 1,00 0,0–4,5	7 -1,01 ± 1,387 -0,50 -4,0–0,0
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Quelle: [117]		

Insgesamt wurden 33 Kinder und Jugendliche mit PN des Lenden-Kreuz-Geflechts oder der unteren Extremität in die Analyse eingeschlossen. Für 23 Kinder und Jugendliche lagen Angaben zur Beinlängendiskrepanz bei Baseline vor.

Bei der Untersuchung zu Baseline wiesen die Patienten eine durchschnittliche Diskrepanz der Länge beider Beine von 2,10 ± 1,805 cm auf. Die Spanne reichte von 0,1 cm bis zu 8,5 cm. Zum Teil waren daher Patienten mit einer sehr großen Beinlängendiskrepanz in die Studie eingeschlossen. Bis zu Zyklus 49 verkürzte sich die Beinlängendiskrepanz unter der Behandlung mit Selumetinib im Mittel um -1,01 ± 1,387 cm.

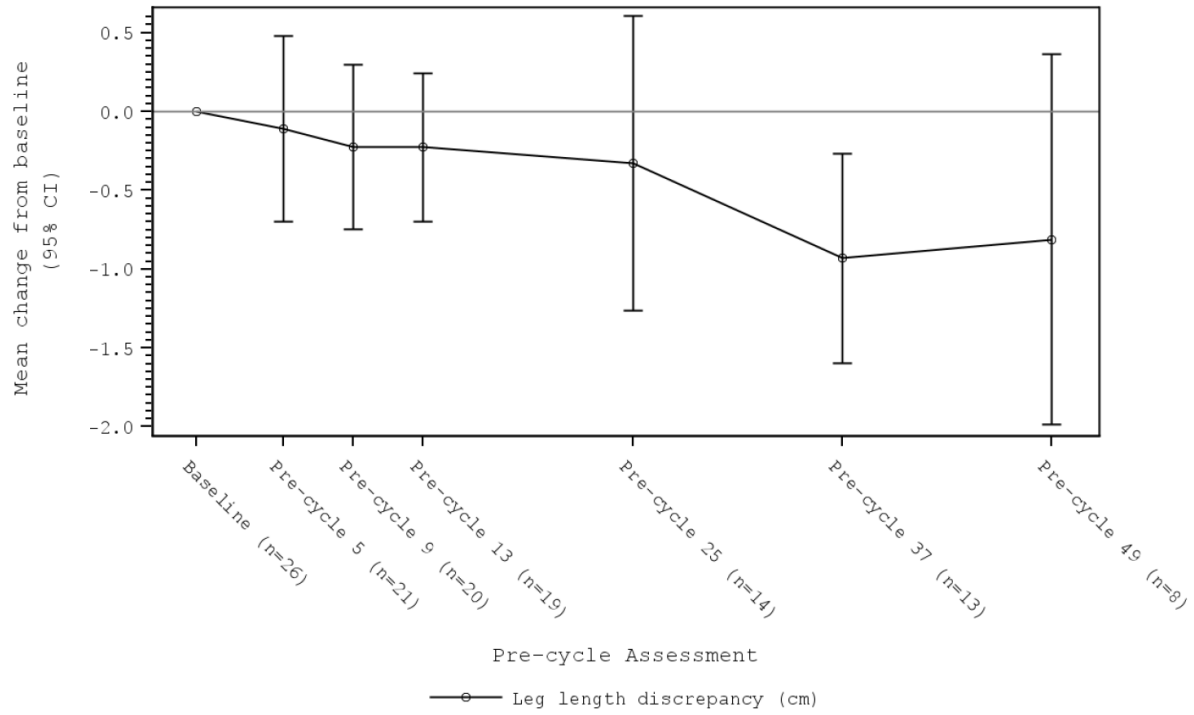


Abbildung 4-101: Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

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

Für den Endpunkt lagen Ergebnisse aus einer relevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Studie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.13 Endpunkt: Sehfähigkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-148: Operationalisierung von „Sehfähigkeit“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Exophthalmus Der Exophthalmus beschreibt das krankhafte Hervortreten eines oder beider Augen aus der Augenhöhle. Das Ausmaß des Exophthalmus wurde mittels Exophthalmometrie gemessen und in mm angegeben. Sehschärfe Die Sehschärfe wurde in der Studie **SPRINT** mittels des HOTV-Tests (eine Sehtesttafel, bei welcher die Buchstaben H, O, T und V in abnehmender Größe erkannt werden müssen**)** oder, bei Patienten, die zu jung waren, um einen HOTV-Test zuverlässig durchzuführen, mittels Teller-Acuity-Sehtesttafel gemessen. Die Sehschärfe wurde beim HOTV-Test in logMAR angegeben und bei den Teller-Acuity-Sehtesttafeln zunächst in Zyklen/cm aufgezeichnet und anschließend in logMAR umgerechnet Der logMAR ist dabei der Logarithmus des minimalen Auflösungswinkels. Ein abnehmender logMAR-Wert entspricht also einer Verbesserung der Sehschärfe. Üblicherweise erfolgt die Darstellung der Sehschärfe und des Exophthalmus jeweils für das linke Auge und das rechte Auge einzeln. Zusätzlich wurde in der Studie **SPRINT** jedoch auch jeweils die Auswertung für das von dem PN betroffene Auge und das nicht von dem PN betroffene Auge dargestellt. Erhebung Die Sehschärfe und das Ausmaß des Exophthalmus wurden in der Studie **SPRINT** sowohl zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Zyklen sowie bei Behandlungsende gemessen. Trennwert Basierend auf der Empfehlung des REiNS-Komitees, wurde eine Abnahme von mehr als 0,2 logMAR als klinisch relevante Verbesserung für die Sehschärfe und eine Abnahme von mehr als 2 mm als klinisch relevante Verbesserung des Exophthalmus angesehen und somit als MID verwendet. Auswertung Für den Endpunkt Sehfähigkeit werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI. • Responderanalysen: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung der Sehschärfe und des Exophthalmus im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um ≥ 0,2 logMAR für die Sehschärfe bzw. um 2 mm für den Exophthalmus
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Sehfähigkeit wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Sehfähigkeit wird standardisiert durch Bestimmung der Sehschärfe mittel HOTV-Sehtesttafel oder Teller-Acuity-Sehtesttafel sowie der Bestimmung des Exophthalmus erfasst. Es handelt sich hierbei um valide und etablierte Standarduntersuchungen, daher erfolgt die Beurteilung dieser Endpunkte unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sehkraft wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-149: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der Augenhöhle N=10**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber der Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max
Exophthalmometrie – rechtes Auge (mm)		
Baseline	9 10,6 ± 10,61 10,0 0–33	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der Augenhöhle N=10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	7 18,8 ± 8,71 16,0 9–35	7 7,2 ± 10,84 2,0 -4–23
Zyklus 9	7 18,9 ± 9,60 15,3 9–37	7 7,2 ± 10,85 0,7 -1–23
Zyklus 13	7 15,6 ± 12,10 15,3 0–37	7 4,0 ± 9,02 0,7 -2–24
Zyklus 25	7 12,4 ± 12,53 9,0 0–36	7 0,8 ± 1,48 1,0 -1–3
Zyklus 37	6 8,5 ± 7,25 9,8 0–18	6 -5,1 ± 13,73 0,3 -33–2
Zyklus 49	5 15,6 ± 9,87 17,7 0–27	5 2,2 ± 13,98 3,7 -16–20
Exophthalmometrie – linkes Auge (mm)		
Baseline	9 9,1 ± 8,29 10,0 0 24–10,0	–
Zyklus 5	7 12,8 ± 1,94 12,7 9–15	7 3,3 ± 7,95 2,3 -10–13

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der Augenhöhle N=10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 9	7 15,0 ± 4,23 14,0 9–21	7 5,5 ± 6,70 2,3 -3–14
Zyklus 13	7 12,5 ± 6,45 15,0 0–20	7 3,0 ± 13,07 3,3 -24–15
Zyklus 25	7 11,9 ± 6,27 12,7 0–18	7 2,4 ± 6,42 2,0 -6–13
Zyklus 37	6 7,8 ± 7,20 8,5 0–16	6 -3,3 ± 5,79 -2,0 -10–4
Zyklus 49	5 6,8 ± 9,31 0,0 0–17	5 -3,7 ± 16,82 -10,0 -24–17
Sehschärfe mittels HOTV-Sehtest – rechtes Auge		
Baseline	6 0,33 ± 0,455 0,20 0,0–1,2	–
Zyklus 5	4 0,43 ± 0,532 0,30 0,0–1,1	4 0,00 ± 0,141 -0,05 -0,1–0,2
Zyklus 9	5 0,44 ± 0,594 0,40 -0,1–1,4	5 0,04 ± 0,152 0,10 -0,2–0,2

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der Augenhöhle N=10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 13	5 0,46 ± 0,498 0,50 0,0–1,2	5 0,06 ± 0,152 0,00 -0,1–0,3
Zyklus 25	5 0,50 ± 0,552 0,50 0,0–1,4	5 0,10 ± 0,100 0,10 0,0–0,2
Zyklus 37	5 0,38 ± 0,554 0,30 -0,1 –1,3	5 -0,02 ± 0,110 -0,10 -0,1–0,1
Zyklus 49	4 0,43 ± 0,525 0,20 0,1 –1,2	4 0,00 ± 0,082 0,00 -0,1–0,1
Sehschärfe mittels HOTV-Sehtest – linkes Auge		
Baseline	6 0,13 ± 0,242 0,10 -0,2–0,5	–
Zyklus 5	4 0,20 ± 0,283 0,10 0,0–0,6	4 0,15 ± 0,129 0,15 0,0–0,3
Zyklus 9	4 0,13 ± 0,250 0,15 -0,2–0,4	4 0,13 ± 0,126 0,10 0,0–0,3
Zyklus 13	5 0,32 ± 0,432 0,10 0,0–1,0	5 0,26 ± 0,297 0,20 0,0–0,7

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der Augenhöhle N=10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25	5 0,34 ± 0,410 0,30 0,0–1,0	5 0,28 ± 0,259 0,20 0,0–0,7
Zyklus 37	4 0,25 ± 0,507 0,05 -0,1 –1,0	4 0,18 ± 0,359 0,05 -0,1–0,7
Zyklus 49	3 0,33 ± 0,577 0,00 0,0 –1,0	3 0,27 ± 0,404 0,20 -0,1–0,7
Sehschärfe mittels Teller-Acuity-Sehtest – linkes Auge		
Baseline	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,7–0,7	–
Zyklus 5	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,8–0,8	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,1–0,1
Zyklus 9	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,7–0,7	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0
Zyklus 13	1 n. b. ± n. b. n. b. 1,1–1,1	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,4–0,4
Zyklus 25	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,5–0,5	1 n. b. ± n. b. n. b. -0,2–(-0,2)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der Augenhöhle N=10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,7–0,7	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 0,5–1,0	1 n. b. ± n. b. n. b. -0,2–(-0,2)
Sehschärfe mittels Teller-Acuity-Sehtest – rechtes Auge		
Baseline	–	–
Zyklus 5	–	–
Zyklus 9	–	–
Zyklus 13	–	–
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [117]

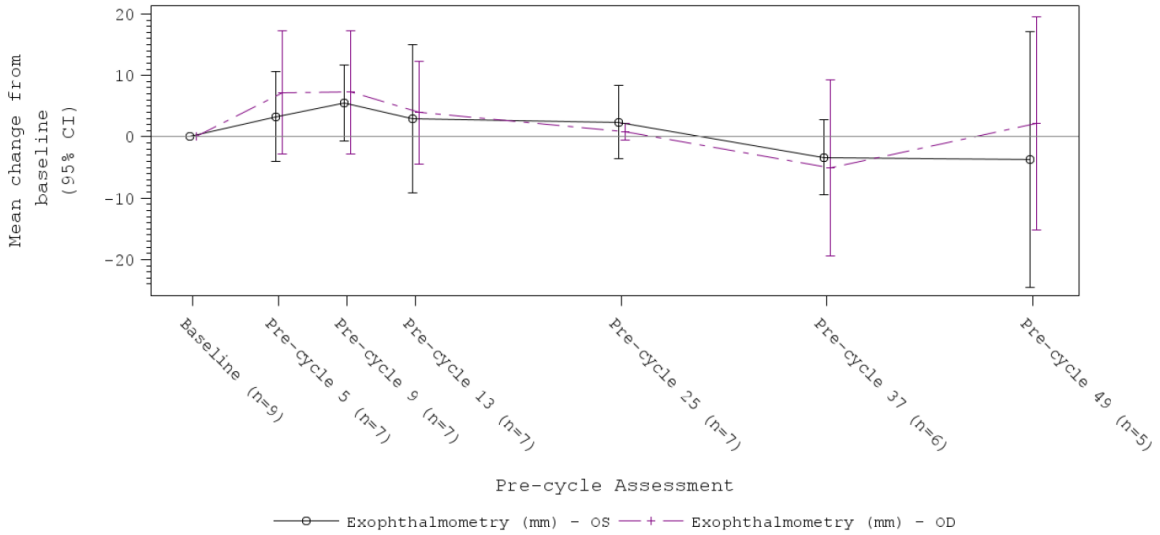


Abbildung 4-102: Exophthalmometrie – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

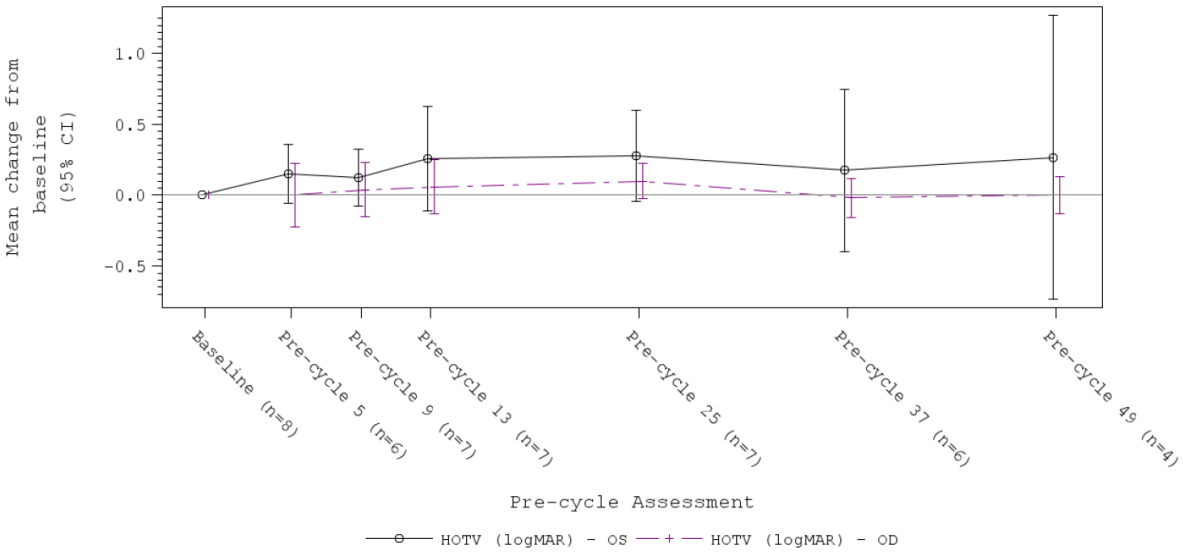


Abbildung 4-103: Sehschärfe mittels HOTV-Sehtesttafel – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

Tabelle 4-150: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit“ – nach Lokalisation der PN – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patienten mit PN der Augenhöhle** **N = 10**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigte Seite (mm)		
Baseline	8 13,7 ± 11,39 15,0 0–33	–
Zyklus 5	7 18,6 ± 8,79 14,3 9–35	7 5,1 ± 12,61 2,0 -10–23
Zyklus 9	7 20,3 ± 8,89 21,0 9–37	7 6,9 ± 11,21 1,7 -3–23
Zyklus 13	7 14,4 ± 13,25 15,3 0–37	7 1,0 ± 13,94 1,0 -24–24
Zyklus 25	7 13,8 ± 12,56 15,3 0–36	7 0,3 ± 3,01 1,0 -6–3
Zyklus 37	6 8,2 ± 7,77 8,8 0–18	6 -7,5 ± 13,19 -1,8 -33–2
Zyklus 49	5 12,7 ± 12,09 17,0 0–27	5 -3,3 ± 18,16 -6,5 -24–20

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patienten mit PN der Augenhöhle** **N = 10**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Exophthalmometrie – nicht von PN beeinträchtigte Seite (mm)		
Baseline	9 7,5 ± 5,95 10,0 0–14	–
Zyklus 5	7 13,0 ± 2,36 12,7 9–16	7 5,4 ± 5,53 5,3 0–13
Zyklus 9	7 13,6 ± 3,55 14,0 9–20	7 5,9 ± 6,16 2,3 1–14
Zyklus 13	7 13,6 ± 4,19 15,0 8–20	7 6,0 ± 6,64 3,3 -2–15
Zyklus 25	7 10,6 ± 5,73 10,7 0–18	7 2,9 ± 5,63 1,0 -3–13
Zyklus 37	6 8,1 ± 6,66 9,8 0–16	6 -0,9 ± 4,84 0,3 -10–4
Zyklus 49	5 9,7 ± 8,95 13,7 0–18	5 1,7 ± 12,42 3,7 -12–17
Sehschärfe mittels HOTV-Sehtest – von PN beeinträchtigte Seite		
Baseline	5 0,54 ± 0,378 0,40 0,3–1,2	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patienten mit PN der Augenhöhle** **N = 10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	3 0,77 ± 0,289 0,60 0,6–1,1	3 0,13 ± 0,208 0,20 -0,1–0,3
Zyklus 9	3 0,77 ± 0,551 0,50 0,4–1,4	3 0,13 ± 0,058 0,10 0,1–0,2
Zyklus 13	4 0,83 ± 0,330 0,80 0,5–1,2	4 0,28 ± 0,310 0,20 0,0–0,7
Zyklus 25	4 0,85 ± 0,436 0,75 0,5–1,4	4 0,30 ± 0,271 0,20 0,1–0,7
Zyklus 37	4 0,75 ± 0,480 0,70 0,3–1,3	4 0,20 ± 0,346 0,10 -0,1–0,7
Zyklus 49	3 0,83 ± 0,473 1,00 0,3–1,2	3 0,20 ± 0,436 0,00 -0,1–0,7
Sehschärfe mittels HOTV-Sehtest – nicht von PN beeinträchtigte Seite		
Baseline	7 0,01 ± 0,107 0,00 -0,2–0,1	–
Zyklus 5	5 0,04 ± 0,089 0,00 0,0–0,2	5 0,04 ± 0,114 0,00 -0,1–0,2

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patienten mit PN der Augenhöhle** **N = 10**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 9	6 0,07 ± 0,216 0,05 -0,2–0,4	6 0,05 ± 0,164 0,05 -0,2–0,3
Zyklus 13	6 0,10 ± 0,200 0,00 0,0–0,5	6 0,08 ± 0,183 0,00 -0,1–0,4
Zyklus 25	6 0,13 ± 0,175 0,05 0,0–0,4	6 0,12 ± 0,133 0,10 0,0–0,3
Zyklus 37	5 -0,02 ± 0,084 0,00 -0,1–0,1	5 -0,04 ± 0,089 -0,10 -0,1–0,1
Zyklus 49	4 0,05 ± 0,058 0,05 0,0–0,1	4 0,05 ± 0,129 0,05 -0,1–0,2
Sehschärfe mittels Teller-Acuity-Sehtest – von PN beeinträchtigte Seite		
Baseline	–	–
Zyklus 5	–	–
Zyklus 9	–	–
Zyklus 13	–	–
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	1 n. b. ±n. b. n. b. 1,0–1,0	1 n. b. ±n. b. n. b. n. b.–n. b.

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patienten mit PN der Augenhöhle** **N = 10**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Sehschärfe mittels Teller-Acuity-Sehtest – nicht von PN beeinträchtigte Seite		
Baseline	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,7–0,7	–
Zyklus 5	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,8–0,8	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,1–0,1
Zyklus 9	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,7–0,7	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0
Zyklus 13	1 n. b. ± n. b. n. b. 1,1–1,1	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,4–0,4
Zyklus 25	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,5–0,5	1 n. b. ± n. b. n. b. -0,2–(-0,2)
Zyklus 37	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,7–0,7	1 n. b. ± n. b. n. b. 0,0–0,0
Zyklus 49	3 0,23 ± 0,231 0,10 0,1–0,5	1 n. b. ± n. b. n. b. -0,2–(-0,2)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [117]

Zehn Patienten hatten zu Baseline eine PN assoziierte Morbidität der Sehfähigkeit aufgrund eines PN der Augenhöhle. Bei fünf dieser Patienten bestand jedoch keine Möglichkeit, die Sehfähigkeit gegenüber dem Ausgangswert zu verbessern, da das betroffene Auge entweder operativ entfernt worden war, die Sehfähigkeit auf Lichtwahrnehmung beschränkt war oder die Patienten gar keine Lichtwahrnehmung hatten.

Für die Sehschärfe war im Studienverlauf für das von dem PN betroffene Auge eine leichte Verschlechterung zu beobachten, die Werte für das nicht-betroffene Auge blieben weitestgehend stabil. Auch für die Exophthalmometrie wurde kein eindeutiger Trend beobachtet, die gemessenen Werte waren sehr heterogen und unterlagen großen Schwankungen.

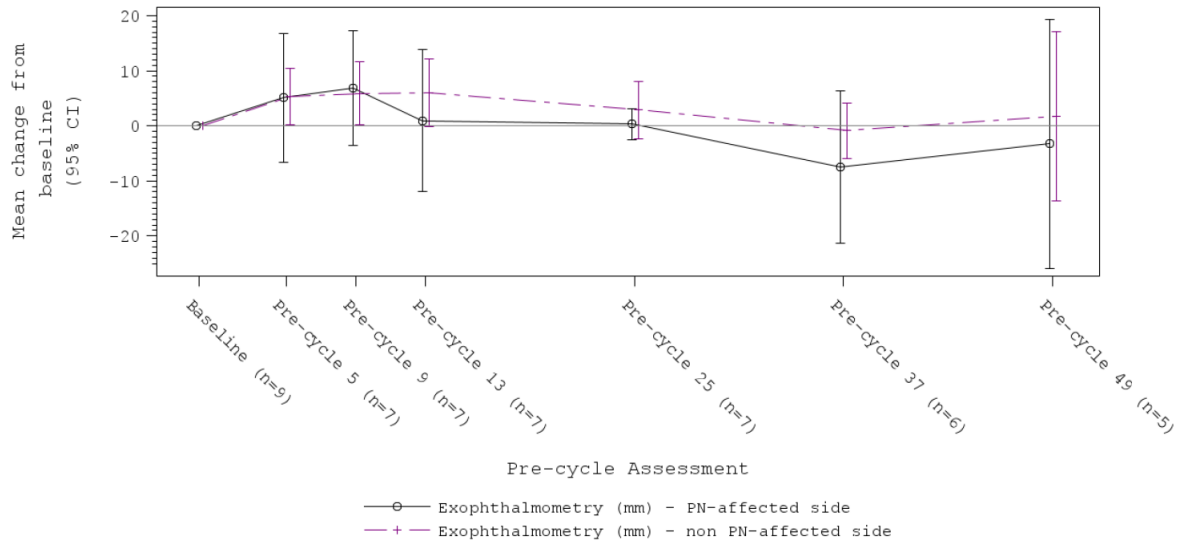


Abbildung 4-104: Exophthalmometrie nach PN-Lokalisation – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

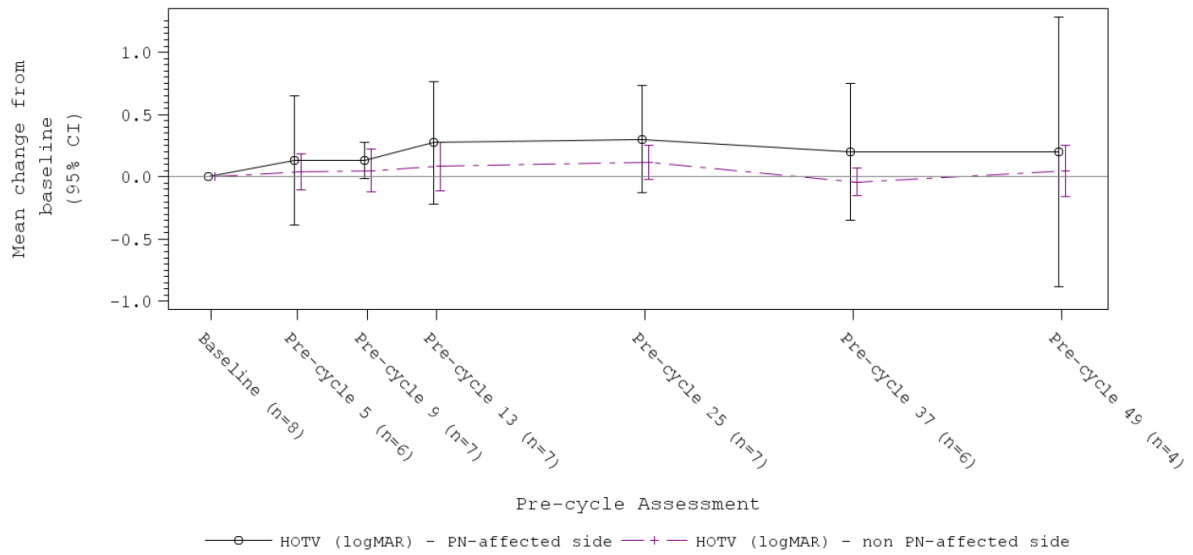


Abbildung 4-105: Sehschärfe mittels HOTV-Sehtesttafel nach Lokalisation des PN – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

Responderanalysen

Tabelle 4-151: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit“ – Exophthalmometrie (Responderanalysen) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 2 mm** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 2 mm** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Exophthalmometrie – rechtes Auge		
Zyklus 5	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 9	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 13	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]
Zyklus 25	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Zyklus 37	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 49	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]
Gesamt	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	5/7 (71,4) [29,0; 96,3]
Exophthalmometrie – linkes Auge		
Zyklus 5	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Zyklus 9	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Zyklus 13	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Zyklus 25	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 37	3/6 (50,0) [11,8; 88,2])	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 2 mm n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 2 mm n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 49	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]
Gesamt	5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	5/7 (71,4) [29,0; 96,3]
Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigte Seite		
Zyklus 5	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 9	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 13	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]
Zyklus 25	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Zyklus 37	3/6 (50,0) [11,8; 88,2])	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 49	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]
Gesamt	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Exophthalmometrie – nicht von PN beeinträchtigte Seite		
Zyklus 5	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Zyklus 9	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Zyklus 13	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
Zyklus 25	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 37	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]
Zyklus 49	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]
Gesamt	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	6/7 (85,7) [42,1; 99,6]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten.

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: [117]

Tabelle 4-152: Ergebnisse für den Endpunkt „Sehfähigkeit“ – HOTV-Test (Responderanalysen) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,2 logMAR n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 0,2 logMAR n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
HOTV-Sehtesttafel – rechtes Auge		
Zyklus 5	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 9	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 13	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,2 logMAR n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 0,2 logMAR n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 25	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 37	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 49	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Gesamt	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]
HOTV-Sehtesttafel – linkes Auge		
Zyklus 5	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 9	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 13	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]
Zyklus 25	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]
Zyklus 37	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 49	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]
Gesamt	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]
HOTV-Sehtesttafel – von PN beeinträchtigte Seite		
Zyklus 5	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]
Zyklus 9	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Zyklus 13	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]
Zyklus 25	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 37	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Zyklus 49	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]
Gesamt	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]
HOTV-Sehtesttafel – nicht von PN beeinträchtigte Seite		
Zyklus 5	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 9	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]
Zyklus 13	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]
Zyklus 25	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]
Zyklus 37	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Zyklus 49	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Gesamt	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]	2/6 (33,3) [4,3; 77,7]
Teller-Acuity-Sehtesttafel – rechtes Auge		
Zyklus 5	–	–
Zyklus 9	–	–
Zyklus 13	–	–
Zyklus 25	–	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,2 logMAR n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 0,2 logMAR n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–
Gesamt	–	–
Teller-Acuity-Sehtesttafel – linkes Auge		
Zyklus 5	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 9	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 13	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 25	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 37	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 49	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
Teller-Acuity-Sehtesttafel – von PN beeinträchtigte Seite		
Zyklus 5	–	–
Zyklus 9	–	–
Zyklus 13	–	–
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–
Gesamt	–	–
Teller-Acuity-Sehtesttafel – nicht von PN beeinträchtigte Seite		
Zyklus 5	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 9	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 13	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 25	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 37	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 49	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten.

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: [117]

Hinsichtlich der Exophthalmometrie zeigte sich über den Studienverlauf eine Zunahme des Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung unter der Behandlung mit Selumetinib. Damit einhergehend nahm der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung stetig ab.

Für die Sehschärfe ergab sich überwiegend keine Verschlechterung oder Verbesserung je Visite.

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

Für den Endpunkt lagen Ergebnisse aus einer relevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Studie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.14 Endpunkt: Atemfunktion – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-153: Operationalisierung des Endpunkts „Atemfunktion“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind (Atemwegs-PN), können die Atemfunktion der Patienten erheblich einschränken. Folglich wurde bei allen Patienten mit Atemwegs-PN die Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0,75}$), der Atemwegswiderstands bei 20 Hz (R_{20}) und der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) erhoben. Die Einsekundenkapazität (FEV_1) wurde mittels Spirometrie, einem Routineverfahren zur Untersuchung der Lungenfunktion, bestimmt. Die FEV_1 ist das Volumen, welches sich bei maximaler Exspiration innerhalb von 1 Sekunde ausatmen lässt. Für Kinder im Vorschulalter wird hierbei jedoch das Volumen, das sich innerhalb von 0,75 Sekunden ($FEV_{0.75}$) ausatmen lässt, betrachtet. Der Atemwegswiderstand bei 20 Hz (R_{20}) wurde mittels Impulsoszillometrie erhoben. Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) wird durch einen wiederholten Kollaps der Atemwege während des Schlafs verursacht, der zu einer teilweisen Obstruktion (Hypopnoe) oder einer vollständigen Obstruktion (Apnoe) führt und durch Atemwegs-PN ausgelöst werden kann. Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) gibt die Anzahl von Schlafstörungen (Apnoe- und Hypopnoe-Ereignissen) pro Stunde im Schlaf wieder. Erhebung Die Atemfunktion mittels Messung des $FEV_{1/0,75}$, des R_{20}-Wertes und der Bestimmung des AHI wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Zyklen sowie bei Behandlungsende erhoben. Schwellenwert Auf Grundlage der Empfehlung des REiNS-Komitees für klinische Relevanzschwellen der Atemfunktion, wurde eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung des $FEV_{1/0,75}$ durch eine Zunahme bzw. Abnahme von 12 % des Wertes bei Baseline und eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung des R_{20}-Wertes durch eine Abnahme bzw. Zunahme von 20 % im Vergleich zum Ausgangswert beschrieben. Zusätzlich wird die Responseschwelle von 15 % gemäß Modulvorlage herangezogen [74]. Nur bei Patienten mit einem AHI > 5 zu Beginn der Studie wurde eine klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung anhand der von *Plotkin et al*. vorgeschlagenen MIDs bestimmt [74]. Auswertung Für den Endpunkt Atemfunktion werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte, Veränderung gegenüber Baseline und prozentuale Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI. • Responderanalysen: Anzahl der Patienten mit einer Reduktion und Erhöhung des R_{20}-Wertes um ≥ 20 % bzw. 15 % im Vergleich zu Baseline und Anzahl der Patienten mit einer Erhöhung und Reduktion des $FEV_{1/0,75}$ um ≥ 12 % bzw. 15 % im Vergleich zu Baseline.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Atemfunktion wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Atemfunktion wird standardisiert mittel $FEV_{1/0,75}$, R_{20} und dem AHI erfasst. Es handelt sich hierbei um valide und etablierte Standarduntersuchungen. Daher erfolgt die Beurteilung dieser Endpunkte unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Atemfunktion wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-154: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion“ – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit Atemwegs-PN N = 16**		
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber der Baseline**	**Prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0,75}$)			
Baseline	11 1,681 ± 1,0212 1,320 0,64–3,84	–	–
Zyklus 5	11 1,762 ± 1,0761 1,430 0,64–4,09	11 0,081 ± 0,1776 0,140 -0,27–0,25	11 4,91 ± 14,294 8,33 -25–30
Zyklus 9	11 1,817 ± 1,0799 1,420 0,57–4,09	11 0,136 ± 0,2032 0,150 -0,19–0,40	11 9,58 ± 19,654 9,30 -19–52
Zyklus 13	11 1,942 ± 1,0504 1,360 0,72–4,08	11 0,261 ± 0,2125 0,230 -0,02–0,67	11 21,52 ± 27,045 15,09 -2–97
Zyklus 25	11 2,064 ± 1,0329 1,490 0,99–4,26	11 0,383 ± 0,3669 0,330 -0,20–0,97	11 35,23 ± 42,276 18,97 -7–120
Zyklus 37	11 2,263 ± 1,0675 1,700 1,05–4,22	11 0,582 ± 0,3393 0,440 0,13–1,23	11 48,89 ± 46,086 31,78 10–166
Zyklus 49	6 2,682 ± 1,1258 2,875 1,07–4,24	6 0,595 ± 0,3971 0,450 0,17–1,25	6 36,86 ± 23,617 44,67 6–63

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit Atemwegs-PN N = 16**		
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Atemwegswiderstand (R_{20})			
Baseline	10 3,866 ± 0,9964 3,760 2,54–5,81	–	–
Zyklus 5	10 4,204 ± 1,4441 3,790 2,68–7,64	10 0,338 ± 0,7609 0,495 -0,58–1,83	10 8,37 ± 17,265 15,02 -15–31
Zyklus 9	10 4,191 ± 1,3910 3,845 2,55–7,16	10 0,325 ± 0,6566 0,000 -0,39–1,35	10 7,78 ± 16,723 0,09 -9–39
Zyklus 13	10 3,787 ± 0,9154 3,560 2,54–5,17	10 -0,079 ± 0,7500 -0,195 -0,99–1,74	10 0,25 ± 23,658 -4,86 -24–62
Zyklus 25	10 3,791 ± 0,9638 3,585 2,51–5,97	10 -0,075 ± 0,5377 -0,005 -1,12–0,64	10 -0,81 ± 13,847 -0,34 -23–23
Zyklus 37	9 3,292 ± 0,7799 3,180 1,86–4,69	9 -0,560 ± 0,7602 -0,600 -1,67–0,65	9 -12,31 ± 19,310 -17,00 -34–23
Zyklus 49	5 2,914 ± 0,8669 2,810 1,88–4,28	5 -1,062 ± 0,7223 -0,860 -2,04–(-0,22)	5 -25,15 ± 12,437 -25,98 -42–(-7)
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)			
Baseline	14 1,407 ± 1,4226 0,750 0,20–4,90	–	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID		
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit Atemwegs-PN N = 16**		
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Prozentuale Veränderung gegenüber der Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	7 2,500 ± 3,4482 0,900 0,00–9,90	7 0,229 ± 3,7187 -0,500 -2,30–8,50	–
Zyklus 9	6 1,433 ± 1,4180 1,450 0,00–3,10	6 -0,550 ± 1,8469 -0,900 -2,30–2,90	–
Zyklus 13	13 1,838 ± 2,2070 1,200 0,00–8,60	13 0,354 ± 3,0165 -0,100 -3,90–8,40	–
Zyklus 25	8 1,975 ± 1,5471 2,050 0,20–4,10	8 -0,025 ± 1,3318 0,100 -2,50–1,50	–
Zyklus 37	8 2,613 ± 1,5743 2,300 0,50–5,70	8 0,663 ± 2,4207 0,100 -2,30–5,50	–
Zyklus 49	4 1,800 ± 1,4306 1,250 0,80–3,90	4 0,575 ± 1,4614 0,800 -1,40–2,10	–

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [111]

In die Studie **SPRINT** wurden 16 Patienten eingeschlossen, bei denen die Lokalisation des PN eine Morbidität der Atemwege hervorgerufen hat. Insgesamt fünf dieser Patienten benötigten darüber hinaus eine Atmungsunterstützung (z. B. durch einen Luftröhrenschnitt), wodurch ihre Fähigkeit zur Durchführung von Lungenfunktionstests eingeschränkt war. Somit lagen für die

Einsekundenkapazität zu Baseline Informationen von elf Patienten vor, für den Atemwegswiderstand Daten zu zehn Patienten und hinsichtlich des AHI zu 14 Patienten.

Die Patienten wiesen bei Baseline mit durchschnittlich 1,681 l/s ± 1,0212 l/s eine unterdurchschnittliche Einsekundenkapazität für ihr Alter auf. Unter der Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich die $FEV_{1/0,75}$ bis zum Zyklus 49 um 0,595 l/s ± 0,3971 l/s. Dies entspricht einer prozentualen Zunahme von 36,86 % ± 23,617 % zu Zyklus 49.

Für den Atemwegswiderstand zeigte sich mit Zyklus 37 eine deutliche Abnahme des Widerstandes, welcher zu Zyklus 49 in einer prozentualen Reduktion von -25,15 % ± 12,437 % zum Ausgangswert entsprach. Für den AHI ist im Studienverlauf keine eindeutige Tendenz zu beobachten. Dieser schwankt um den Ausgangswert von 1,407 Ereignisse pro Stunde ± 1,4226 Ereignisse pro Stunde.

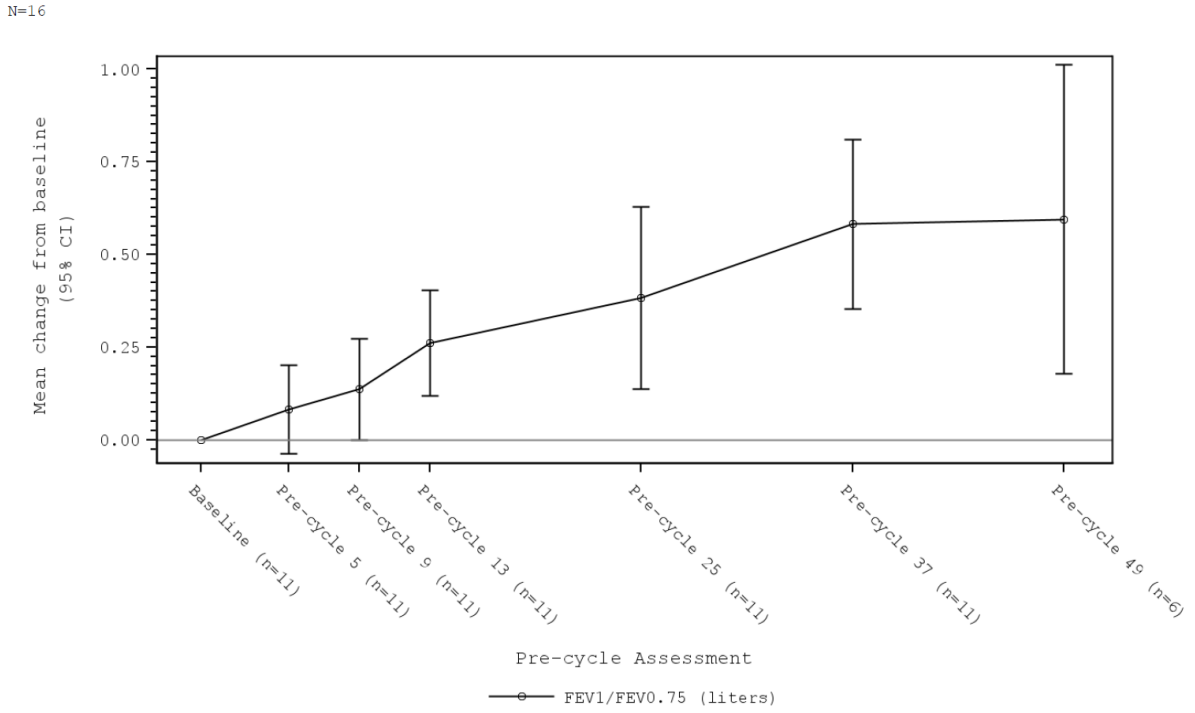


Abbildung 4-106: Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0,75}$) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

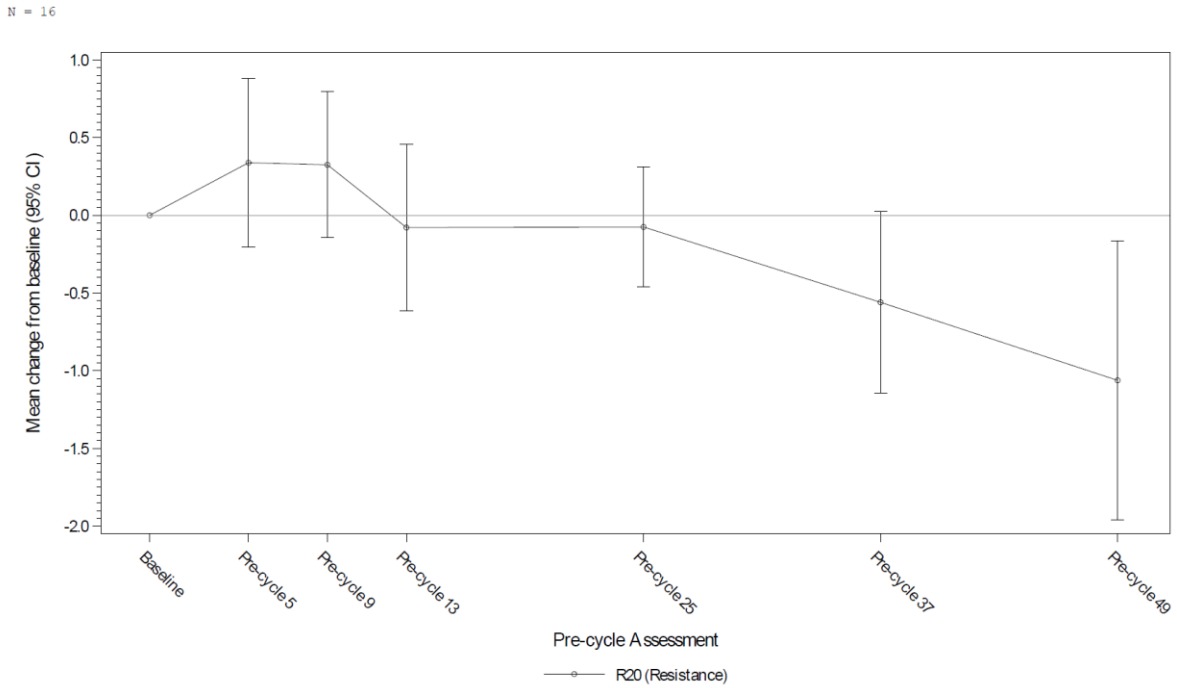


Abbildung 4-107: Atemwegwiderstand bei 20 Hz (R_{20}) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [113]

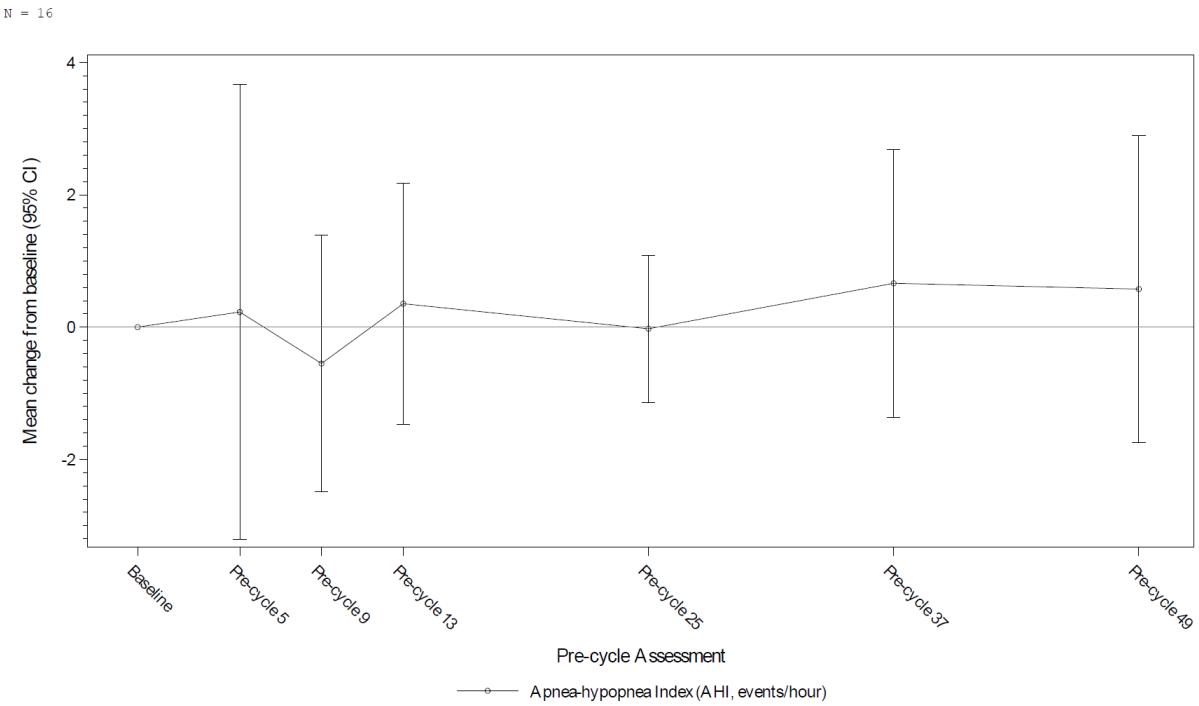


Abbildung 4-108: AHI – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [113]

Responderanalysen

Tabelle 4-155: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion“ (Einsekundenkapazität $FEV_{1/0,75}$ – 12 %) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 12 % n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung≥ 12 % n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Einsekundenkapazität $FEV_{1/0,75}$		
Zyklus 5	2/11 (18,2) [2,3; 51,8]	1/11 (9,1) [0,2; 41,3]
Zyklus 9	4/11 (36,4) [10,9; 69,2]	2/11 (18,2) [2,3; 51,8]
Zyklus 13	7/11 (63,6) [30,8; 89,1]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 25	7/11 (63,6) [30,8; 89,1]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 37	9/11 (81,8) [48,2; 97,7]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 49	4/6 (66,7) [22,3; 95,7]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Gesamt	9/11 (81,8) [48,2; 97,7]	2/11 (18,2) [2,3; 51,8]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten.

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: [114]

Tabelle 4-156: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion“ (Atemwegswiederstands R20 – 20 %) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 20 % n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung≥ 20 % n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Atemwegswiederstands R_{20}		
Zyklus 5	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]
Zyklus 9	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]
Zyklus 13	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]
Zyklus 25	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]
Zyklus 37	3/9 (33,3) [7,5; 70,1]	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]
Zyklus 49	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]
Gesamt	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 20 %** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung≥ 20 %** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: In die Analyse eingeschlossene Patienten. a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt. b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet. Quelle: [114]		

Tabelle 4-157: Ergebnisse für den Endpunkt „Atemfunktion“ (15 %) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 15 %** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 15 %** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Einsekundenkapazität $FEV_{1/0,75}$		
Zyklus 5	1/11 (9,1) [0,2; 41,3]	1/11 (9,1) [0,2; 41,3]
Zyklus 9	4/11 (36,4) [10,9; 69,2]	2/11 (18,2) [2,3; 51,8]
Zyklus 13	6/11 (54,5) [23,4; 83,3]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 25	7/11 (63,6) [30,8; 89,1]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 37	9/11 (81,8) [48,2; 97,7]	0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
Zyklus 49	4/6 (66,7) [22,3; 95,7]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Gesamt	9/11 (81,8) [48,2; 97,7]	2/11 (18,2) [2,3; 51,8]
Atemwegswiederstands R_{20}		
Zyklus 5	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]
Zyklus 9	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]	0/10 (0,0) [0,0; 30,8]
Zyklus 13	1/10 (10,0) [0,3; 44,5]	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]
Zyklus 25	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]
Zyklus 37	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]	5/9 (55,6) [21,2; 86,3]
Zyklus 49	0/5 (0,0) [0,0; 52,2]	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]
Gesamt	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: In die Analyse eingeschlossene Patienten. a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt. b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet. Quelle: [114]		

Für den $FEV_{1/0,75}$ und den Atemwegswiderstand wurden Responderanalysen durchgeführt, um die Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung um 12 % und 15 % für die Einsekundenkapazität sowie 20 % und 15 % für den Atemwegswiderstand zu ermitteln.

Für den $FEV_{1/0,75}$ erreichten 81,8 % (9/11) der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung. Nur bei 18,2 % (2/11) der Patienten zeigte sich im Studienverlauf eine Verschlechterung. Unterschiede zwischen dem a priori definierten Schwellenwert von 12 % bzw. der Responseschwelle in Höhe von 15 % gemäß Modulvorlage wurden nicht beobachtet.

In Bezug auf den Atemwegswiderstand R_{20} zeigte sich unter Berücksichtigung von beiden Schwellenwerten bei 50 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung. Eine Verschlechterung des Atemwegswiderstands konnte bei 40,0 % (Schwellenwert: 20 %) bzw. 50 % (Schwellenwert: 15 %) der Patienten festgestellt werden.

Der AHI bei Baseline lag zudem bei allen Patienten unter der Schwelle, die für entsprechend der REiNS-Kriterien für Schlafstudien sinnvoll wäre. Somit wurde für den AHI keine Responderanalyse durchgeführt.

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

Für den Endpunkt lagen Ergebnisse aus einer relevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Studie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.15 Endpunkt: Darm- und Blasenfunktion: DVQ – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-158: Operationalisierung des Endpunkts „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Die Veränderung der Darm- und Blasenfunktion bei Patienten mit einer PN assoziierten Morbidität der Darm- oder Blasenfunktion bei Baseline wurde in der Studie **SPRINT** mittels des Dysfunctional Voiding Questionnaires (DVQ) erhoben. Der DVQ ist ein Fragebogen, der die Symptome und den Schweregrad der Darm- und Blasenfunktion (z. B. Dringlichkeit, Verstopfung, Inkontinenz, nächtliches Harnlassen) bewertet. Der Fragebogen besteht aus 14 Items, das letzte Item, welches lediglich eine generelle Rückmeldung zum Fragebogen erhob, wurde nicht in die Berechnung des Gesamtscore mit einbezogen. Ein Score von ≥ 11 (von insgesamt 52 erreichbaren Punkten) wurde als Schwelle zur Klassifizierung einer Darm- und Blasenfunktionsstörung definiert. Ein höherer Wert spiegelt eine höhere Symptomatik wider. Der Fragebogen wurde als selbstberichtete Version von Patienten ab acht Jahren sowie als elternberichtete Version von allen Patienten mit PN assoziierter Symptomatik der Darm- und Blasenfunktion ausgefüllt. <u>Erhebung</u> Der DVQ wurde zu Baseline und vor Beginn der Behandlungszyklen fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Zyklen sowie bei Behandlungsende durchgeführt. <u>Schwellenwert</u> Als Signifikanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite gemäß Modulvorlage herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung oder Verschlechterung um mindestens 7,8 Punkte dargestellt. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt DVQ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI; • Responderanalysen: Anzahl der Patienten mit Verbesserung und Verschlechterung um ≥ 7,8 Punkte im DVQ im Vergleich zu Baseline. Die mittlere Änderung des DVQ mittels MMRM mit 95 %-KI konnte nicht berechnet werden, da bei Baseline nur 10 Patienten unter einer PN assoziierten Morbidität der Darm- oder Blasenfunktion litten, sodass basierend auf dem Rücklauf zu keiner Visite Informationen zu mindestens zehn Patienten vorlagen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Darm- und Blasenfunktion erhoben mittels DVQ wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Darm- und Blasenfunktion wurde mittels des DVQ erhoben, einem etablierten Instrument. Die Rücklaufquoten für den selbstberichteten DVQ sind mit unter 20 % niedrig (siehe Tabelle 4-159). Die Rücklaufquote für den elternberichteten DVQ sind jedoch durchgehend hoch, alle Fragen wurden konsistent von mindestens 60 % der Eltern, mindestens eine Frage von mindestens 80 % der Eltern beantwortet (siehe Tabelle 4-160). Der DVQ wird standardisiert erfasst, daher erfolgt die Beurteilung der Darm- und Blasenfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Darm- und Blasenfunktion wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-159: Rücklaufquoten für „DVQ – selbstberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patienten im Alter von 8–18 Jahren mit PN assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion (FAS)** **N = 10**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
DVQ – selbstberichtet			
Baseline	10	2 (20,0)	2 (20,0)
Zyklus 5	10	1 (10,0)	1 (10,0)
Zyklus 9	9	1 (11,1)	1 (11,1)
Zyklus 13	9	1 (11,1)	1 (11,1)
Zyklus 25	6	1 (16,7)	1 (16,7)
Zyklus 37	4	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49	3	0 (0,0)	0 (0,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Patienten mit erwarteter Antwort.
Quelle: [111]

Tabelle 4-160: Rücklaufquoten für „DVQ – elternberichtet“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Alle Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion (FAS)** **N = 10**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
DVQ – elternberichtet			
Baseline	10	6 (60,0)	8 (80,0)
Zyklus 5	10	8 (80,0)	9 (90,0)
Zyklus 9	9	7 (77,8)	8 (88,9)
Zyklus 13	9	7 (77,8)	8 (88,9)
Zyklus 25	6	6 (66,7)	5 (83,3)
Zyklus 37	4	3 (75,0)	4 (100,0)
Zyklus 49	3	2 (66,7)	3 (100,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Patienten mit erwarteter Antwort.
Quelle: [111]

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-161: Ergebnisse für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ (selbstberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patienten im Alter von 8–18 Jahren mit PN assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion** **N = 10**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
DVQ – selbstberichtet[a]		
Baseline	2 n. b. n. b. 4–21	–
Zyklus 5	1 n. b. n. b. 12–12	1 n. b. n. b. -9–(-9)
Zyklus 9	1 n. b. n. b. 9–9	1 n. b. n. b. -12–(-12)
Zyklus 13	1 n. b. n. b. 6–6	1 n. b. n. b. -15–(-15)
Zyklus 25	1 n. b. n. b. 9–9	1 n. b. n. b. n. b.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

a: ab Zyklus 37 konnten keine Daten ausgewertet werden, da keine Antworten vorlagen.

Quelle: [111]

Tabelle 4-162: Ergebnisse für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ (elternberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion** **N = 10**	
	Absoluter Wert **N*** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
DVQ – elternberichtet		
Baseline	8 15,6 ± 5,34 17,5 5–21	–
Zyklus 5	9 12,9 ± 8,25 11,0 3–24	8 -1,5 ± 10,60 -2,5 -15–19
Zyklus 9	9 12,1 ± 7,39 12,0 2–22	8 -2,4 ± 10,07 -2,0 -17–17
Zyklus 13	8 9,5 ± 6,50 8,5 2–18	7 -5,0 ± 8,54 -3,0 -17–9
Zyklus 25	5 9,0 ± 6,78 8,0 3–20	4 -4,3 ± 4,99 -3,0 -11–0
Zyklus 37	4 9,8 ± 5,74 8,0 5–18	4 -4,5 ± 4,65 -3,5 -11–0
Zyklus 49	3 9,0 ± 5,20 12,0 3–12	3 -4,0 ± 4,36 -2,0 -9–(-1)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Darm- und Blasenfunktion** **N = 10**	
	Absoluter Wert **N*** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Quelle: [111]		

Von den Studienteilnehmern litten zehn Patienten zu Baseline an einer PN assoziierten Morbidität der Darm- und Blasenfunktion. Zu Baseline lagen von acht Patienten Daten für den DVQ vor. Von den zehn Patienten mit einer PN assoziierten Morbidität der Darm- und Blasenfunktion waren vier Patienten mindestens acht Jahre alt. Letztere sollten den selbstberichteten DVQ ausfüllen, für welche zu Baseline abschließend Angaben zu zwei Patienten vorlagen.

Die Patienten wiesen zu Baseline eine erhebliche Symptomatik der Darm- und Blasenfunktion auf. Im selbstberichteten DVQ erfüllte ein Patient (50 %) das Kriterium für die Klassifizierung als Vorliegen einer Darm- und Blasenfunktionsstörung (Score von ≥ 11 von insgesamt 52 erreichbaren Punkten), im elternberichteten DVQ waren es 7/8 Patienten (87,5 %).

Für den selbstberichteten DVQ lagen nur für einen Patienten Daten nach Baseline vor. Für den elternberichteten DVQ verbesserte sich der Mittelwert des DVQ zu Zyklus 49 um -4,0 ± 4,36 Punkte. Dies entspricht einer Verbesserung von 25,6 % gegenüber dem Mittelwert zu Baseline.

Der graphische Verlauf der mittleren Veränderung gegenüber Baseline für den elternberichteten DVQ über den Verlauf der Studie ist in Abbildung 4-109 dargestellt. Eine graphische Darstellung war für den selbstberichteten DVQ aufgrund des geringen Rücklaufs nicht möglich.

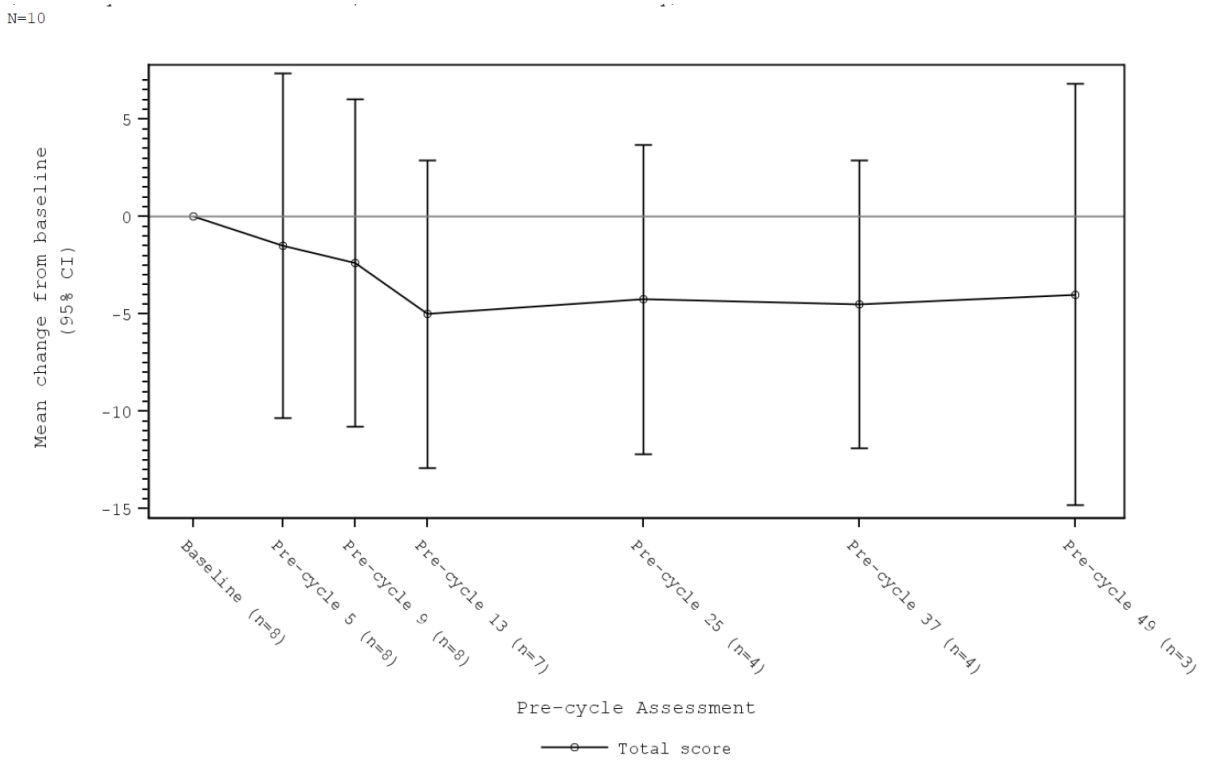


Abbildung 4-109: DVQ – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

Responderanalysen

Tabelle 4-163: Ergebnisse für den Endpunkt „Darm- und Blasenfunktion: DVQ“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 7,8 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 7,8 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Selbstberichtet		
Zyklus 5	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 9	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 13	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Elternberichtet		
Zyklus 5	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]
Zyklus 9	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]
Zyklus 13	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Zyklus 25	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 7,8 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 7,8 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 37	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]
Zyklus 49	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Gesamt	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]	1/8 (12,5) [0,3; 52,7]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: In die Analyse eingeschlossene Patienten.
a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.
b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.
Quelle: [113]

Die durchgeführten Responderanalysen einer Verbesserung bzw. Verschlechterung um mindestens 7,8 Punkte entsprechen der Relevanzschwelle von 15 % gemäß Modulvorlage.

Für den selbstberichteten DVQ erreichte der Patient, für die oder den Daten nach Baseline vorlagen, eine klinisch relevante Verbesserung des DVQ. Eine Verschlechterung wurde für den selbstberichteten DVQ zu keinem Zyklus sowie auch gesamt nicht festgestellt.

Für den elternberichteten DVQ erreichten mindestens jeweils 25,0 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um 7,8 Punkte. Insgesamt konnte eine Verbesserung um 37,5 % erzielt werden. Eine Verschlechterung im DVQ konnte lediglich zu den Zyklen fünf, neun und 13 bei einem Patienten beobachtet werden. Nach dem Zyklus 13 trat keine Verschlechterung im DVQ mehr ein.

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

Für den Endpunkt lagen Ergebnisse aus einer relevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Studie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.16 Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand: Symptomcheckliste – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-164: Operationalisierung des Endpunkts „Symptomcheckliste“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Aufgrund der Heterogenität der Symptome von Patienten mit PN wurde die Symptomlast zu jedem Analysezeitpunkt abgefragt. Die Symptomcheckliste enthält 36 Symptome, welche jeweils von den Patienten, oder alternativ von den Eltern auf Basis einer 5-stufigen Likert-Skala bewertet wurde. Die Antwortkategorien geben an, wie sehr das jeweilige Symptom die Patienten in den letzten zwei Wochen belastete. Folgende Antwortkategorien konnten gewählt werden: 1. Überhaupt nicht 2. Ein wenig 3. Etwas 4. Ziemlich viel 5. Viel Erhebung Die Symptomcheckliste wurde zu Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Zyklen sowie bei Behandlungsende erhoben. Schwellenwert Als Signifikanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite gemäß Modulvorlage herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung von 0,6 Punkten dargestellt. Da die Darstellung für jedes Symptom einzeln erfolgt, entspricht dies einer Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie. Auswertung Für den Endpunkt Symptomcheckliste werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien; • Responderanalysen: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung und Verschlechterung um eine Antwortkategorie im Studienverlauf.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Symptomcheckliste wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Erfassung des Vorhandenseins und des Ausmaßes der Symptome erfolgte anhand einer Symptomcheckliste. Da sie standardisiert erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Symptome unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind für die Checkliste konsistent von über 80 % der Patienten Angaben zu mindestens einem Symptom vorhanden (siehe Tabelle 4-165). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels Symptomcheckliste wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-165: Rücklaufquoten für „Symptomcheckliste“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**FAS** **N = 50**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n**
Baseline	50	50 (100,0)	50 (100,0)
Zyklus 3	48	47 (97,9)	48 (100,0)
Zyklus 5	48	47 (97,9)	48 (100,0)
Zyklus 9	45	45 (100,0)	45 (100,0)
Zyklus 13	45	44 (97,8)	44 (97,8)
Zyklus 25	36	34 (94,4)	35 (97,2)
Zyklus 37	30	30 (100,0)	30 (100,0)
Zyklus 49	27	27 (100,0)	27 (100,0)
Zyklus 61	21	15 (71,4)	17 (81,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Patienten mit erwarteter Antwort.
a: alle Patienten
Quelle: [118]

Verteilung der Antwortkategorien

Tabelle 4-166: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomcheckliste“ – Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**FAS** **N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 **Überhaupt nicht** **n (%)**	**2** **Ein wenig** **n (%)**	**3** **Etwas** **n (%)**	**4** **Ziemlich viel** **n (%)**	**5** **Viel** **n (%)**
Item 1: Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl					
Baseline (N* = 50)	17 (34,0)	21 (42,0)	5 (10,0)	4 (8,0)	3 (6,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	17 (34,7)	15 (30,6)	13 (26,5)	1 (2,0)	3 (6,1)
Zyklus 5 (N* = 48)	19 (39,6)	16 (33,3)	7 (14,6)	5 (10,4)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	18 (38,3)	17 (36,2)	10 (21,3)	2 (4,3)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	19 (43,2)	14 (31,8)	10 (22,7)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	16 (45,7)	11 (31,4)	7 (20,0)	1 (2,9)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	13 (41,9)	12 (38,7)	5 (16,1)	0 (0,0)	1 (3,2)
Zyklus 49 (N* = 27)	13 (48,1)	7 (25,9)	5 (18,5)	0 (0,0)	2 (7,4)
Zyklus 61 (N* = 17)	10 (58,8)	3 (17,6)	3 (17,6)	0 (0,0)	1 (5,9)
Item 2: Schlafprobleme					
Baseline (N* = 50)	22 (44,0)	12 (24,0)	7 (14,0)	7 (14,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	27 (55,1)	12 (24,5)	9 (18,4)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	32 (66,7)	7 (14,6)	4 (8,3)	5 (10,4)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	25 (53,2)	13 (27,7)	7 (14,9)	1 (2,1)	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	30 (68,2)	5 (11,4)	5 (11,4)	1 (2,3)	3 (6,8)
Zyklus 25 (N* = 35)	25 (71,4)	6 (17,1)	2 (5,7)	1 (2,9)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	21 (67,7)	5 (16,1)	4 (12,9)	1 (3,2)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	17 (63,0)	4 (14,8)	3 (11,1)	1 (3,7)	2 (7,4)
Zyklus 61 (N* = 17)	10 (58,8)	5 (29,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,8)
Item 3: Verringerter Appetit					
Baseline (N* = 50)	34 (68,0)	6 (12,0)	3 (6,0)	5 (10,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	36 (73,5)	7 (14,3)	4 (8,2)	2 (4,1)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	35 (72,9)	9 (18,8)	3 (6,3)	0 (0,0)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	34 (72,3)	6 (12,8)	6 (12,8)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	34 (77,3)	4 (9,1)	3 (6,8)	2 (4,5)	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 35)	28 (80,0)	5 (14,3)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	27 (87,1)	3 (9,7)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Zyklus 49 (N* = 27)	21 (77,8)	4 (14,8)	1 (3,7)	0 (0,0)	1 (3,7)
Zyklus 61 (N* = 17)	12 (70,6)	4 (23,5)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)
Item 4: Erhöhter Appetit					
Baseline (N* = 50)	36 (72,0)	9 (18,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	26 (53,1)	12 (24,5)	6 (12,2)	4 (8,2)	1 (2,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	21 (43,8)	16 (33,3)	7 (14,6)	3 (6,3)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	32 (68,1)	10 (21,3)	1 (2,1)	3 (6,4)	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	34 (77,3)	4 (9,1)	5 (11,4)	0 (0,0)	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 35)	24 (68,6)	7 (20,0)	1 (2,9)	3 (8,6)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	22 (71,0)	2 (6,5)	3 (9,7)	2 (6,5)	2 (6,5)
Zyklus 49 (N* = 27)	20 (74,1)	1 (3,7)	3 (11,1)	1 (3,7)	2 (7,4)
Zyklus 61 (N* = 17)	14 (82,4)	1 (5,9)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)
Item 5: Kopfschmerzen					
Baseline (N* = 50)	28 (56,0)	13 (26,0)	7 (14,0)	2 (4,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	30 (61,2)	13 (26,5)	6 (12,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	29 (60,4)	13 (27,1)	5 (10,4)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	28 (59,6)	15 (31,9)	4 (8,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	28 (63,6)	12 (27,3)	3 (6,8)	0 (0,0)	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 35)	19 (54,3)	10 (28,6)	5 (14,3)	1 (2,9)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	14 (45,2)	14 (45,2)	3 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	14 (51,9)	11 (40,7)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	12 (70,6)	4 (23,5)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 6: Sehstörungen					
Baseline (N* = 50)	43 (86,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	45 (91,8)	2 (4,1)	2 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	41 (85,4)	7 (14,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	3 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	43 (97,7)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	31 (88,6)	3 (8,6)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	1 (3,7)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Zyklus 61 (N* = 17)	14 (82,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 7: Vermindertes Hörvermögen					
Baseline (N* = 50)	47 (94,0)	1 (2,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	47 (95,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	44 (91,7)	3 (6,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	46 (97,9)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	39 (88,6)	4 (9,1)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	28 (90,3)	1 (3,2)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	26 (96,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 8: Wunden am Mund					
Baseline (N* = 50)	45 (90,0)	4 (8,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	43 (87,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	44 (91,7)	2 (4,2)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	39 (83,0)	6 (12,8)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	38 (86,4)	6 (13,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	32 (91,4)	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	26 (83,9)	4 (12,9)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	25 (92,6)	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	14 (82,4)	3 (17,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 9: Schwierigkeiten beim Schlucken					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	46 (93,9)	2 (4,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	45 (93,8)	2 (4,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	41 (93,2)	2 (4,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	33 (94,3)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	30 (96,8)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 10: Würgen					
Baseline (N* = 50)	43 (86,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	46 (93,9)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	47 (97,9)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	46 (97,9)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	44 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	31 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	26 (96,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 11: Schnarchen					
Baseline (N* = 50)	31 (62,0)	7 (14,0)	4 (8,0)	3 (6,0)	5 (10,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	34 (69,4)	9 (18,4)	4 (8,2)	2 (4,1)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	31 (64,6)	8 (16,7)	7 (14,6)	1 (2,1)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	35 (74,5)	8 (17,0)	3 (6,4)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	32 (72,7)	7 (15,9)	5 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	27 (77,1)	4 (11,4)	3 (8,6)	1 (2,9)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	25 (80,6)	5 (16,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
Zyklus 49 (N* = 27)	18 (66,7)	6 (22,2)	3 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	14 (82,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 12: Häufiges Aufwachen in der Nacht					
Baseline (N* = 50)	26 (52,0)	11 (22,0)	7 (14,0)	4 (8,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	32 (65,3)	10 (20,4)	5 (10,2)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	34 (70,8)	9 (18,8)	4 (8,3)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	32 (68,1)	10 (21,3)	3 (6,4)	1 (2,1)	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	30 (68,2)	8 (18,2)	3 (6,8)	1 (2,3)	2 (4,5)
Zyklus 25 (N* = 35)	28 (80,0)	5 (14,3)	0 (0,0)	2 (5,7)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	23 (74,2)	6 (19,4)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	23 (85,2)	1 (3,7)	1 (3,7)	1 (3,7)	1 (3,7)
Zyklus 61 (N* = 17)	15 (88,2)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 13: Husten					
Baseline (N* = 50)	26 (52,0)	17 (34,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	30 (61,2)	10 (20,4)	7 (14,3)	2 (4,1)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	34 (70,8)	12 (25,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	24 (51,1)	18 (38,3)	4 (8,5)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	30 (68,2)	13 (29,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	23 (65,7)	10 (28,6)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	21 (67,7)	7 (22,6)	2 (6,5)	0 (0,0)	1 (3,2)
Zyklus 49 (N* = 27)	19 (70,4)	5 (18,5)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 14: Keuchen					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	44 (91,7)	3 (6,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	1 (2,3)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	27 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 15: Atemschwierigkeiten					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	46 (93,9)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	43 (89,6)	5 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	46 (97,9)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	40 (90,9)	4 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	33 (94,3)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	26 (96,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 16: Schmerzen in der Brust					
Baseline (N* = 50)	48 (96,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	47 (97,9)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	3 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	41 (93,2)	2 (4,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	27 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 17: Herzklopfen/-flattern					
Baseline (N* = 50)	46 (92,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	46 (93,9)	3 (6,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	46 (95,8)	2 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	46 (97,9)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	1 (2,3)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	31 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	26 (96,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 18: Kurzatmigkeit bei Belastung					
Baseline (N* = 50)	36 (72,0)	8 (16,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	42 (85,7)	6 (12,2)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	36 (75,0)	12 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	38 (80,9)	7 (14,9)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	36 (81,8)	7 (15,9)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	30 (85,7)	2 (5,7)	2 (5,7)	1 (2,9)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	25 (80,6)	3 (9,7)	3 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	21 (77,8)	4 (14,8)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	11 (64,7)	4 (23,5)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 19: Kurzatmigkeit im Ruhezustand					
Baseline (N* = 50)	47 (94,0)	3 (6,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	49 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	48 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	45 (95,7)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	43 (97,7)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	30 (96,8)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	25 (92,6)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 20: Anschwellen der Hände/Füße					
Baseline (N* = 50)	49 (98,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	2 (4,1)	1 (2,0)	0 (0,0)	2 (4,1)
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	3 (6,3)	2 (4,2)	0 (0,0)	1 (2,1)
Zyklus 9 (N* = 47)	42 (89,4)	4 (8,5)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	38 (86,4)	4 (9,1)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	30 (96,8)	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	25 (92,6)	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 21: Unterleibsschmerzen					
Baseline (N* = 50)	33 (66,0)	11 (22,0)	5 (10,0)	0 (0,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	30 (61,2)	10 (20,4)	6 (12,2)	1 (2,0)	2 (4,1)
Zyklus 5 (N* = 48)	32 (66,7)	8 (16,7)	5 (10,4)	3 (6,3)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	28 (59,6)	10 (21,3)	7 (14,9)	2 (4,3)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	32 (72,7)	8 (18,2)	3 (6,8)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	22 (62,9)	9 (25,7)	4 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	22 (71,0)	7 (22,6)	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (3,2)
Zyklus 49 (N* = 27)	20 (74,1)	2 (7,4)	4 (14,8)	0 (0,0)	1 (3,7)
Zyklus 61 (N* = 16)	13 (81,3)	3 (18,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 22: Sodbrennen					
Baseline (N* = 50)	46 (92,0)	2 (4,0)	2 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	43 (87,8)	6 (12,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	45 (93,8)	2 (4,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	41 (93,2)	1 (2,3)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	32 (91,4)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	31 (100)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	25 (92,6)	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 23: Übelkeit					
Baseline (N* = 50)	38 (76,0)	8 (16,0)	4 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	29 (59,2)	13 (26,5)	5 (10,2)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	30 (62,5)	13 (27,1)	3 (6,3)	2 (4,2)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	32 (68,1)	9 (19,1)	4 (8,5)	2 (4,3)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	32 (72,7)	8 (18,2)	4 (9,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	24 (68,6)	8 (22,9)	3 (8,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	26 (83,9)	4 (12,9)	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	21 (77,8)	3 (11,1)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 24: Erbrechen					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	6 (12,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	36 (73,5)	8 (16,3)	5 (10,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	36 (75,0)	10 (20,8)	2 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	40 (85,1)	4 (8,5)	3 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	39 (88,6)	3 (6,8)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	29 (82,9)	5 (14,3)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	3 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 25: Diarrhö					
Baseline (N* = 50)	39 (78,0)	6 (12,0)	4 (8,0)	0 (0,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	31 (63,3)	9 (18,4)	8 (16,3)	0 (0,0)	1 (2,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	34 (70,8)	9 (18,8)	5 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	30 (63,8)	10 (21,3)	7 (14,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	30 (68,2)	9 (20,5)	4 (9,1)	0 (0,0)	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 35)	27 (77,1)	8 (22,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	24 (77,4)	6 (19,4)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	22 (81,5)	3 (11,1)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	15 (88,2)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 26: Verstopfung					
Baseline (N* = 50)	38 (76,0)	7 (14,0)	5 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	38 (77,6)	8 (16,3)	2 (4,1)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	36 (75,0)	12 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	38 (80,9)	7 (14,9)	2 (4,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	32 (72,7)	10 (22,7)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,3)
Zyklus 25 (N* = 35)	26 (74,3)	8 (22,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	28 (90,3)	3 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	20 (74,1)	5 (18,5)	2 (7,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	15 (88,2)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 27: Stuhlinkontinenz					
Baseline (N* = 50)	45 (90,0)	4 (8,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	43 (87,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	43 (89,6)	4 (8,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	40 (85,1)	6 (12,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	39 (88,6)	4 (9,1)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	33 (94,3)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,9)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	15 (88,2)	2 (11,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 28: Schmerzen beim Urinieren					
Baseline (N* = 50)	46 (92,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	48 (98,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	45 (93,8)	2 (4,2)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	41 (93,2)	2 (4,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	32 (91,4)	1 (2,9)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	25 (92,6)	1 (3,7)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 29: Erhöhte Harnfrequenz/Drang					
Baseline (N* = 50)	40 (80,0)	5 (10,0)	5 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	41 (83,7)	7 (14,3)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	4 (8,3)	2 (4,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	40 (85,1)	7 (14,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	1 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	0 (0,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	26 (96,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 30: Schwierigkeiten beim Beginn des Urinierens					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	4 (8,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	5 (10,4)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	41 (87,2)	4 (8,5)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 34)	30 (88,2)	3 (8,8)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 16)	14 (87,5)	2 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 31: Harninkontinenz					
Baseline (N* = 50)	42 (84,0)	2 (4,0)	3 (6,0)	2 (4,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 48)	45 (93,8)	2 (4,2)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	41 (87,2)	5 (10,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,1)
Zyklus 13 (N* = 44)	40 (90,9)	2 (4,5)	1 (2,3)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 34)	32 (94,1)	2 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	0 (0,0)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	3 (11,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	17 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 32: Schwäche					
Baseline (N* = 50)	34 (68,0)	4 (8,0)	6 (12,0)	3 (6,0)	3 (6,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	40 (81,6)	5 (10,2)	2 (4,1)	2 (4,1)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	43 (89,6)	5 (10,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	36 (76,6)	8 (17,0)	3 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	39 (88,6)	5 (11,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	33 (94,3)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	28 (90,3)	1 (3,2)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	21 (77,8)	3 (11,1)	1 (3,7)	2 (7,4)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	15 (88,2)	1 (5,9)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 33: Muskelschmerzen					
Baseline (N* = 50)	28 (56,0)	9 (18,0)	7 (14,0)	4 (8,0)	2 (4,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	35 (71,4)	10 (20,4)	2 (4,1)	2 (4,1)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	38 (79,2)	8 (16,7)	1 (2,1)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	36 (76,6)	10 (21,3)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	35 (79,5)	6 (13,6)	2 (4,5)	1 (2,3)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	27 (77,1)	7 (20,0)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	25 (80,6)	4 (12,9)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	22 (81,5)	4 (14,8)	0 (0,0)	1 (3,7)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	14 (82,4)	2 (11,8)	0 (0,0)	1 (5,9)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**FAS N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 Überhaupt nicht n (%)	**2 Ein wenig n (%)**	**3 Etwas n (%)**	**4 Ziemlich viel n (%)**	**5 Viel n (%)**
Item 34: Schwindel					
Baseline (N* = 50)	44 (88,0)	5 (10,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	39 (79,6)	9 (18,4)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	6 (12,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	40 (85,1)	6 (12,8)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	38 (86,4)	5 (11,4)	1 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	29 (82,9)	5 (14,3)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	27 (87,1)	3 (9,7)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	24 (88,9)	2 (7,4)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	14 (82,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 35: Taubheit					
Baseline (N* = 50)	45 (90,0)	3 (6,0)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	47 (95,9)	1 (2,0)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	44 (91,7)	3 (6,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	44 (93,6)	2 (4,3)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	34 (97,1)	1 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	31 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	27 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Item 36: Kribbeln					
Baseline (N* = 50)	41 (82,0)	5 (10,0)	2 (4,0)	1 (2,0)	1 (2,0)
Zyklus 3 (N* = 49)	44 (89,8)	4 (8,2)	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 5 (N* = 48)	42 (87,5)	5 (10,4)	1 (2,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 9 (N* = 47)	43 (91,5)	3 (6,4)	0 (0,0)	1 (2,1)	0 (0,0)
Zyklus 13 (N* = 44)	42 (95,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 25 (N* = 35)	33 (94,3)	2 (5,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 37 (N* = 31)	29 (93,5)	1 (3,2)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 49 (N* = 27)	26 (96,3)	1 (3,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Zyklus 61 (N* = 17)	16 (94,1)	1 (5,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID				
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**FAS** **N = 50**				
	Antwortkategorien				
	1 **Überhaupt nicht** **n (%)**	**2** **Ein wenig** **n (%)**	**3** **Etwas** **n (%)**	**4** **Ziemlich viel** **n (%)**	**5** **Viel** **n (%)**
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit erhobenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: alle Patienten Quelle: [113]					

Die Symptomcheckliste wurde von den Patienten oder stellvertretend von ihren Eltern ausgefüllt. Hierbei wurde berichtet, wie sehr jedes der Symptome in den letzten zwei Wochen ein Problem für die Patienten darstellte.

Wie in diesem Anwendungsgebiet zu erwarten war, lagen bei den Patienten zu Baseline unterschiedlichste Symptome vor, sodass sich eine sehr heterogene Verteilung der Antworten ergab. Am häufigsten wurden bei Baseline die Symptome Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl, Schlafprobleme, verringerter Appetit, Kopfschmerzen, Schnarchen, Husten, Schwäche und Muskelschmerzen mit den Antwortkategorien 3 (etwas betroffen von dem entsprechenden Symptom), 4 (ziemlich viel betroffen) und 5 (viel betroffen) berichtet.

Alle diese Symptome verbesserten sich deutlich unter der Behandlung mit Selumetinib. hervorzuheben sind die Symptome Schlafprobleme, verringerter Appetit, häufiges Aufwachen in der Nacht, Schwäche und Muskelschmerz, bei denen im Verlauf der Studie ein deutlicher Rückgang der Antwortkategorien „etwas“, „ziemlich viel“ oder „viel“ zu verzeichnen war.

Bei Baseline gaben sieben (14,0 %) der Patienten an, „etwas“ unter Schlafproblemen zu leiden, 7 (14,0 %) „ziemlich viel“ und zwei (4,0 %) „viel“. Bis zu Beginn von Zyklus 61 gaben jedoch nur noch zwei (11,8 %) Patienten an, dass dieses Symptom „viel“ auftrat. Weitere 29,4 % der Patienten bewerteten die Symptomatik mit „ein wenig“ und 58,8 % wiesen überhaupt keine Schlafprobleme auf.

In Bezug auf verringerten Appetit gaben zu Baseline drei (6,0 %) der Patienten an, „etwas“, fünf (10,0 %) „ziemlich viel“ und zwei (4,0 %) „viel“ unter verringertem Appetit zu leiden. Bis zu Beginn von Zyklus 61 nannte jedoch nur noch ein Patient (5,9 %), dass dieses Symptom „ziemlich viel“ auftrat und vier Patienten (23,5 %) bewerteten dies als „ein wenig“.

Bei Baseline gaben sieben (14,0 %) der Patienten an, „etwas“ unter häufigem Aufwachen in der Nacht zu leiden, vier (8,0 %) „ziemlich viel“ und zwei (4,0 %) „viel“. Bis zu Beginn von Zyklus 61 nannten nur noch zwei Patienten (11,8 %), dass dieses Symptom „ein wenig“ auftrat.

Das Symptom einer Schwäche gaben zu Baseline sechs (12,0 %) der Patienten mit „etwas“ und jeweils drei (6,0 %) mit „ziemlich viel“ und „viel“ an. Bereits bis zu Beginn von Zyklus 13 wählte keiner der 44 Patienten die Antwortkategorien „etwas“, „ziemlich viel“ oder „viel“. Zu Zyklus 61 bewertete ein Patient die Schwäche mit der Kategorie „etwas“.

Zu Baseline gaben sieben (14,0 %) der Patienten an, „etwas“ unter Muskelschmerzen zu leiden, vier (8,0 %) „ziemlich viel“ und zwei (4,0 %) „viel“. Bis zu Beginn von Zyklus 61 nannte noch ein Patient (5,9 %), dass dieses Symptom „ziemlich viel“ bzw. bei zwei Patienten (11,8 %) „ein wenig“ auftrat.

Responderanalysen

Tabelle 4-167: Ergebnisse für den Endpunkt „Symptomcheckliste“ aus der Studie **SPRINT** – Responderanalyse – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte** **n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte** **n/N* (%[a])**
Item 1: Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl		
Zyklus 3	15/49 (30,6)	18/49 (36,7)
Zyklus 5	18/48 (37,5)	14/48 (29,2)
Zyklus 9	17/47 (36,2)	15/47 (31,9)
Zyklus 13	17/44 (38,6)	13/44 (29,5)
Zyklus 25	14/35 (40,0)	8/35 (22,9)
Zyklus 37	14/31 (45,2)	5/31 (16,1)
Zyklus 49	12/27 (44,4)	6/27 (22,2)
Zyklus 61	8/17 (47,1)	2/17 (11,8)
Gesamt	25/49 (51,0)	33/49 (67,3)
Item 2: Schlafprobleme		
Zyklus 3	20/49 (40,8)	9/49 (18,4)
Zyklus 5	18/48 (37,5)	4/48 (8,3)
Zyklus 9	19/47 (40,4)	8/47 (17,0)
Zyklus 13	17/44 (38,6)	6/44 (13,6)
Zyklus 25	17/35 (48,6)	2/35 (5,7)
Zyklus 37	15/31 (48,4)	5/31 (16,1)
Zyklus 49	12/27 (44,4)	5/27 (18,5)
Zyklus 61	10/17 (58,8)	2/17 (11,8)
Gesamt	24/49 (49,0)	25/49 (51,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Item 3: Verringerter Appetit		
Zyklus 3	13/49 (26,5)	8/49 (16,3)
Zyklus 5	13/48 (27,1)	6/48 (12,5)
Zyklus 9	11/47 (23,4)	7/47 (14,9)
Zyklus 13	10/44 (22,7)	6/44 (13,6)
Zyklus 25	9/35 (25,7)	4/35 (11,4)
Zyklus 37	10/31 (32,3)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	8/27 (29,6)	5/27 (18,5)
Zyklus 61	6/17 (35,3)	3/17 (17,6)
Gesamt	16/49 (32,7)	24/49 (49,0)
Item 4: Erhöhter Appetit		
Zyklus 3	8/49 (16,3)	16/49 (32,7)
Zyklus 5	6/48 (12,5)	21/48 (43,8)
Zyklus 9	8/47 (17,0)	7/47 (14,9)
Zyklus 13	10/44 (22,7)	10/44 (22,7)
Zyklus 25	6/35 (17,1)	8/35 (22,9)
Zyklus 37	6/31 (19,4)	8/31 (25,8)
Zyklus 49	6/27 (22,2)	7/27 (25,9)
Zyklus 61	4/17 (23,5)	2/17 (11,8)
Gesamt	13/49 (26,5)	34/49 (69,4)
Item 5: Kopfschmerzen		
Zyklus 3	14/49 (28,6)	8/49 (16,3)
Zyklus 5	15/48 (31,3)	9/48 (18,8)
Zyklus 9	16/47 (34,0)	10/47 (21,3)
Zyklus 13	16/44 (36,4)	6/44 (13,6)
Zyklus 25	10/35 (28,6)	9/35 (25,7)
Zyklus 37	8/31 (25,8)	10/31 (32,3)
Zyklus 49	8/27 (29,6)	5/27 (18,5)
Zyklus 61	6/17 (35,3)	2/17 (11,8)
Gesamt	20/49 (40,8)	27/49 (55,1)
Item 6: Sehstörungen		
Zyklus 3	5/49 (10,2)	3/49 (6,1)
Zyklus 5	6/48 (12,5)	6/48 (12,5)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Zyklus 9	5/47 (10,6)	2/47 (4,3)
Zyklus 13	5/44 (11,4)	1/44 (2,3)
Zyklus 25	3/35 (8,6)	3/35 (8,6)
Zyklus 37	4/31 (12,9)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	3/27 (11,1)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	1/17 (5,9)	3/17 (17,6)
Gesamt	6/49 (12,2)	13/49 (26,5)
Item 7: Vermindertes Hörvermögen		
Zyklus 3	3/49 (6,1)	2/49 (4,1)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	4/48 (8,3)
Zyklus 9	3/47 (6,4)	1/47 (2,1)
Zyklus 13	3/44 (6,8)	4/44 (9,1)
Zyklus 25	3/35 (8,6)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	2/31 (6,5)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	3/27 (11,1)	1/27 (3,7)
Zyklus 61	1/17 (5,9)	1/17 (5,9)
Gesamt	3/49 (6,1)	12/49 (24,5)
Item 8: Wunden am Mund		
Zyklus 3	4/49 (8,2)	5/49 (10,2)
Zyklus 5	5/48 (10,4)	4/48 (8,3)
Zyklus 9	4/47 (8,5)	7/47 (14,9)
Zyklus 13	5/44 (11,4)	6/44 (13,6)
Zyklus 25	5/35 (14,3)	2/35 (5,7)
Zyklus 37	5/31 (16,1)	5/31 (16,1)
Zyklus 49	4/27 (14,8)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	3/17 (17,6)	2/17 (11,8)
Gesamt	5/49 (10,2)	17/49 (34,7)
Item 9: Schwierigkeiten beim Schlucken		
Zyklus 3	5/49 (10,2)	0/49 (0,0)
Zyklus 5	5/48 (10,4)	0/48 (0,0)
Zyklus 9	5/47 (10,6)	0/47 (0,0)
Zyklus 13	5/44 (11,4)	1/44 (2,3)
Zyklus 25	4/35 (11,4)	0/35 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Zyklus 37	5/31 (16,1)	0/31 (0,0)
Zyklus 49	5/27 (18,5)	1/27 (3,7)
Zyklus 61	2/17 (11,8)	0/17 (0,0)
Gesamt	5/49 (10,2)	4/49 (8,2)
Item 10: Würgen		
Zyklus 3	6/49 (12,2)	2/49 (4,1)
Zyklus 5	7/48 (14,6)	1/48 (2,1)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	0/47 (0,0)
Zyklus 13	6/44 (13,6)	0/44 (0,0)
Zyklus 25	5/35 (14,3)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	6/31 (19,4)	0/31 (0,0)
Zyklus 49	5/27 (18,5)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	3/17 (17,6)	0/17 (0,0)
Gesamt	7/49 (14,3)	5/49 (10,2)
Item 11: Schnarchen		
Zyklus 3	14/49 (28,6)	6/49 (12,2)
Zyklus 5	12/48 (25,0)	5/48 (10,4)
Zyklus 9	16/47 (34,0)	4/47 (8,5)
Zyklus 13	15/44 (34,1)	3/44 (6,8)
Zyklus 25	13/35 (37,1)	3/35 (8,6)
Zyklus 37	12/31 (38,7)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	9/27 (33,3)	3/27 (11,1)
Zyklus 61	7/17 (41,2)	1/17 (5,9)
Gesamt	18/49 (36,7)	16/49 (32,7)
Item 12: Häufiges Aufwachen in der Nacht		
Zyklus 3	16/49 (32,7)	10/49 (20,4)
Zyklus 5	16/48 (33,3)	6/48 (12,5)
Zyklus 9	17/47 (36,2)	7/47 (14,9)
Zyklus 13	17/44 (38,6)	7/44 (15,9)
Zyklus 25	16/35 (45,7)	3/35 (8,6)
Zyklus 37	14/31 (45,2)	5/31 (16,1)
Zyklus 49	13/27 (48,1)	3/27 (11,1)
Zyklus 61	10/17 (58,8)	0/17 (0,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Gesamt	21/49 (42,9)	25/49 (51,0)
Item 13: Husten		
Zyklus 3	18/49 (36,7)	14/49 (28,6)
Zyklus 5	20/48 (41,7)	8/48 (16,7)
Zyklus 9	11/47 (23,4)	9/47 (19,1)
Zyklus 13	17/44 (38,6)	8/44 (18,2)
Zyklus 25	12/35 (34,3)	7/35 (20,0)
Zyklus 37	12/31 (38,7)	4/31 (12,9)
Zyklus 49	8/27 (29,6)	5/27 (18,5)
Zyklus 61	9/17 (52,9)	0/17 (0,0)
Gesamt	24/49 (49,0)	27/49 (55,1)
Item 14: Keuchen		
Zyklus 3	6/49 (12,2)	4/49 (8,2)
Zyklus 5	6/48 (12,5)	4/48 (8,3)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	2/47 (4,3)
Zyklus 13	5/44 (11,4)	1/44 (2,3)
Zyklus 25	3/35 (8,6)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	2/31 (6,5)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	2/27 (7,4)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	1/17 (5,9)	0/17 (0,0)
Gesamt	6/49 (12,2)	11/49 (22,4)
Item 15: Atemschwierigkeiten		
Zyklus 3	5/49 (10,2)	2/49 (4,1)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	2/48 (4,2)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	1/47 (2,1)
Zyklus 13	3/44 (6,8)	1/44 (2,3)
Zyklus 25	4/35 (11,4)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	4/31 (12,9)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	3/27 (11,1)	1/27 (3,7)
Zyklus 61	1/17 (5,9)	0/17 (0,0)
Gesamt	6/49 (12,2)	11/49 (22,4)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Item 16: Schmerzen in der Brust		
Zyklus 3	2/49 (4,1)	5/49 (10,2)
Zyklus 5	2/48 (4,2)	1/48 (2,1)
Zyklus 9	1/47 (2,1)	3/47 (6,4)
Zyklus 13	1/44 (2,3)	3/44 (6,8)
Zyklus 25	1/35 (2,9)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	1/31 (3,2)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	1/27 (3,7)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	1/17 (5,9)	0/17 (0,0)
Gesamt	2/49 (4,1)	13/49 (26,5)
Item 17: Herzklopfen/-flattern		
Zyklus 3	3/49 (6,1)	1/49 (2,0)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	1/48 (2,1)
Zyklus 9	3/47 (6,4)	1/47 (2,1)
Zyklus 13	3/44 (6,8)	2/44 (4,5)
Zyklus 25	2/35 (5,7)	0/35 (0,0)
Zyklus 37	3/31 (9,7)	0/31 (0,0)
Zyklus 49	2/27 (7,4)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	2/17 (11,8)	1/17 (5,9)
Gesamt	4/49 (8,2)	8/49 (16,3)
Item 18: Kurzatmigkeit bei Belastung		
Zyklus 3	12/49 (24,5)	3/49 (6,1)
Zyklus 5	10/48 (20,8)	4/48 (8,3)
Zyklus 9	10/47 (21,3)	5/47 (10,6)
Zyklus 13	9/44 (20,5)	3/44 (6,8)
Zyklus 25	8/35 (22,9)	2/35 (5,7)
Zyklus 37	6/31 (19,4)	3/31 (9,7)
Zyklus 49	5/27 (18,5)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	3/17 (17,6)	4/17 (23,5)
Gesamt	14/49 (28,6)	17/49 (34,7)
Item 19: Kurzatmigkeit im Ruhezustand		
Zyklus 3	3/49 (6,1)	0/49 (0,0)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	0/48 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Zyklus 9	3/47 (6,4)	2/47 (4,3)
Zyklus 13	2/44 (4,5)	0/44 (0,0)
Zyklus 25	2/35 (5,7)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	1/31 (3,2)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	1/27 (3,7)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	0/17 (0,0)	0/17 (0,0)
Gesamt	3/49 (6,1)	8/49 (16,3)
Item 20: Anschwellen der Hände/Füße		
Zyklus 3	1/49 (2,0)	4/49 (8,2)
Zyklus 5	1/48 (2,1)	5/48 (10,4)
Zyklus 9	1/47 (2,1)	4/47 (8,5)
Zyklus 13	0/44 (0,0)	6/44 (13,6)
Zyklus 25	0/35 (0,0)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	0/31 (0,0)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	0/27 (0,0)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	0/17 (0,0)	1/17 (5,9)
Gesamt	1/49 (2,0)	16/49 (32,7)
Item 21: Unterleibsschmerzen		
Zyklus 3	7/49 (14,3)	14/49 (28,6)
Zyklus 5	6/48 (12,5)	7/48 (14,6)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	10/47 (21,3)
Zyklus 13	10/44 (22,7)	10/44 (22,7)
Zyklus 25	8/35 (22,9)	9/35 (25,7)
Zyklus 37	4/31 (12,9)	4/31 (12,9)
Zyklus 49	5/27 (18,5)	5/27 (18,5)
Zyklus 61	3/16 (18,8)	2/16 (12,5)
Gesamt	15/49 (30,6)	26/49 (53,1)
Item 22: Sodbrennen		
Zyklus 3	3/49 (6,1)	3/49 (6,1)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	2/48 (4,2)
Zyklus 9	2/47 (4,3)	1/47 (2,1)
Zyklus 13	2/44 (4,5)	2/44 (4,5)
Zyklus 25	1/35 (2,9)	3/35 (8,6)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Zyklus 37	3/31 (9,7)	0/31 (0,0)
Zyklus 49	2/27 (7,4)	1/27 (3,7)
Zyklus 61	2/17 (11,8)	0/17 (0,0)
Gesamt	4/49 (8,2)	11/49 (22,4)
Item 23: Übelkeit		
Zyklus 3	7/49 (14,3)	17/49 (34,7)
Zyklus 5	5/48 (10,4)	14/48 (29,2)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	13/47 (27,7)
Zyklus 13	8/44 (18,2)	10/44 (22,7)
Zyklus 25	2/35 (5,7)	7/35 (20,0)
Zyklus 37	5/31 (16,1)	4/31 (12,9)
Zyklus 49	5/27 (18,5)	5/27 (18,5)
Zyklus 61	4/17 (23,5)	0/17 (0,0)
Gesamt	12/49 (24,5)	30/49 (61,2)
Item 24: Erbrechen		
Zyklus 3	4/49 (8,2)	12/49 (24,5)
Zyklus 5	4/48 (8,3)	11/48 (22,9)
Zyklus 9	2/47 (4,3)	6/47 (12,8)
Zyklus 13	3/44 (6,8)	5/44 (11,4)
Zyklus 25	2/35 (5,7)	5/35 (14,3)
Zyklus 37	3/31 (9,7)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	2/27 (7,4)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	1/17 (5,9)	0/17 (0,0)
Gesamt	6/49 (12,2)	23/49 (46,9)
Item 25: Diarrhö		
Zyklus 3	6/49 (12,2)	12/49 (24,5)
Zyklus 5	5/48 (10,4)	8/48 (16,7)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	13/47 (27,7)
Zyklus 13	5/44 (11,4)	10/44 (22,7)
Zyklus 25	7/35 (20,0)	5/35 (14,3)
Zyklus 37	8/31 (25,8)	4/31 (12,9)
Zyklus 49	8/27 (29,6)	4/27 (14,8)
Zyklus 61	5/17 (29,4)	0/17 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Gesamt	11/49 (22,4)	29/49 (59,2)
Item 26: Verstopfung		
Zyklus 3	7/49 (14,3)	7/49 (14,3)
Zyklus 5	7/48 (14,6)	5/48 (10,4)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	3/47 (6,4)
Zyklus 13	5/44 (11,4)	6/44 (13,6)
Zyklus 25	3/35 (8,6)	3/35 (8,6)
Zyklus 37	6/31 (19,4)	0/31 (0,0)
Zyklus 49	5/27 (18,5)	3/27 (11,1)
Zyklus 61	3/17 (17,6)	0/17 (0,0)
Gesamt	11/49 (22,4)	24/49 (49,0)
Item 27: Stuhlinkontinenz		
Zyklus 3	4/49 (8,2)	5/49 (10,2)
Zyklus 5	2/48 (4,2)	1/48 (2,1)
Zyklus 9	3/47 (6,4)	4/47 (8,5)
Zyklus 13	4/44 (9,1)	3/44 (6,8)
Zyklus 25	4/35 (11,4)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	4/31 (12,9)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	3/27 (11,1)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	3/17 (17,6)	2/17 (11,8)
Gesamt	5/49 (10,2)	15/49 (30,6)
Item 28: Schmerzen beim Urinieren		
Zyklus 3	4/49 (8,2)	1/49 (2,0)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	2/48 (4,2)
Zyklus 9	3/47 (6,4)	3/47 (6,4)
Zyklus 13	4/44 (9,1)	3/44 (6,8)
Zyklus 25	1/35 (2,9)	3/35 (8,6)
Zyklus 37	1/31 (3,2)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	1/27 (3,7)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	0/17 (0,0)	0/17 (0,0)
Gesamt	4/49 (8,2)	5/49 (10,2)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Item 29: Erhöhte Harnfrequenz/Drang		
Zyklus 3	8/49 (16,3)	5/49 (10,2)
Zyklus 5	7/48 (14,6)	5/48 (10,4)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	3/47 (6,4)
Zyklus 13	6/44 (13,6)	2/44 (4,5)
Zyklus 25	5/35 (14,3)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	5/31 (16,1)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	4/27 (14,8)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	2/17 (11,8)	0/17 (0,0)
Gesamt	9/49 (18,4)	13/49 (26,5)
Item 30: Schwierigkeiten beim Beginn des Urinierens		
Zyklus 3	4/49 (8,2)	2/49 (4,1)
Zyklus 5	4/48 (8,3)	2/48 (4,2)
Zyklus 9	2/47 (4,3)	3/47 (6,4)
Zyklus 13	3/44 (6,8)	2/44 (4,5)
Zyklus 25	2/34 (5,9)	4/34 (11,8)
Zyklus 37	2/31 (6,5)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	2/27 (7,4)	3/27 (11,1)
Zyklus 61	1/16 (6,3)	2/16 (12,5)
Gesamt	6/49 (12,2)	8/49 (16,3)
Item 31: Harninkontinenz		
Zyklus 3	7/48 (14,6)	1/48 (2,1)
Zyklus 5	7/47 (14,9)	1/47 (2,1)
Zyklus 9	7/47 (14,9)	4/47 (8,5)
Zyklus 13	6/44 (13,6)	2/44 (4,5)
Zyklus 25	3/34 (8,8)	1/34 (2,9)
Zyklus 37	1/31 (3,2)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	2/27 (7,4)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	0/17 (0,0)	0/17 (0,0)
Gesamt	8/49 (16,3)	6/49 (12,2)
Item 32: Schwäche		
Zyklus 3	14/49 (28,6)	2/49 (4,1)
Zyklus 5	16/48 (33,3)	2/48 (4,2)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Zyklus 9	14/47 (29,8)	5/47 (10,6)
Zyklus 13	15/44 (34,1)	2/44 (4,5)
Zyklus 25	11/35 (31,4)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	10/31 (32,3)	2/31 (6,5)
Zyklus 49	8/27 (29,6)	3/27 (11,1)
Zyklus 61	6/17 (35,3)	1/17 (5,9)
Gesamt	16/49 (32,7)	17/49 (34,7)
Item 33: Muskelschmerzen		
Zyklus 3	19/49 (38,8)	5/49 (10,2)
Zyklus 5	20/48 (41,7)	3/48 (6,3)
Zyklus 9	18/47 (38,3)	3/47 (6,4)
Zyklus 13	16/44 (36,4)	4/44 (9,1)
Zyklus 25	12/35 (34,3)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	12/31 (38,7)	3/31 (9,7)
Zyklus 49	9/27 (33,3)	2/27 (7,4)
Zyklus 61	8/17 (47,1)	1/17 (5,9)
Gesamt	21/49 (42,9)	20/49 (40,8)
Item 34: Schwindel		
Zyklus 3	2/49 (4,1)	7/49 (14,3)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	4/48 (8,3)
Zyklus 9	2/47 (4,3)	4/47 (8,5)
Zyklus 13	4/44 (9,1)	5/44 (11,4)
Zyklus 25	2/35 (5,7)	6/35 (17,1)
Zyklus 37	1/31 (3,2)	3/31 (9,7)
Zyklus 49	1/27 (3,7)	3/27 (11,1)
Zyklus 61	0/17 (0,0)	2/17 (11,8)
Gesamt	4/49 (8,2)	16/49 (32,7)
Item 35: Taubheit		
Zyklus 3	5/49 (10,2)	0/49 (0,0)
Zyklus 5	3/48 (6,3)	1/48 (2,1)
Zyklus 9	5/47 (10,6)	1/47 (2,1)
Zyklus 13	3/44 (6,8)	0/44 (0,0)
Zyklus 25	2/35 (5,7)	0/35 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**	**Verschlechterung ≥ 0,6 Punkte n/N* (%[a])**
Zyklus 37	3/31 (9,7)	0/31 (0,0)
Zyklus 49	3/27 (11,1)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	2/17 (11,8)	1/17 (5,9)
Gesamt	5/49 (10,2)	6/49 (12,2)
Item 36: Kribbeln		
Zyklus 3	8/49 (16,3)	2/49 (4,1)
Zyklus 5	6/48 (12,5)	2/48 (4,2)
Zyklus 9	6/47 (12,8)	2/47 (4,3)
Zyklus 13	6/44 (13,6)	0/44 (0,0)
Zyklus 25	4/35 (11,4)	1/35 (2,9)
Zyklus 37	4/31 (12,9)	1/31 (3,2)
Zyklus 49	4/27 (14,8)	0/27 (0,0)
Zyklus 61	4/17 (23,5)	1/17 (5,9)
Gesamt	9/49 (18,4)	12/49 (24,5)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten.

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

Quelle: [113]

Es wurden Responderanalysen durchgeführt, um die Anzahl der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung bzw. Verschlechterung um ≥ 0,6 Punkte für jedes Symptom zu bestimmen. Hierbei ist zu beachten, dass zu Baseline aufgrund der heterogenen Symptomausprägung nicht alle Patienten unter jedem Symptom litten, sodass sich ein Teil der Patienten nicht um diese klinisch relevante Schwelle verbessern konnte.

Ungefähr die Hälfte der Patienten wies insgesamt eine Verbesserung um eine Antwortkategorie in Item 1: Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl (51,0 %); Item 2: Schlafprobleme (49,0 %) und Item 13: Husten (49,0 %) auf. Mehr als 30 % der Patienten zeigten gesamthaft eine Verbesserung um eine Antwortkategorie in Item 3: Verringerter Appetit (32,7 %); Item 5: Kopfschmerzen (40,8 %); Item 11: Schnarchen (36,7 %); Item 12: Häufiges Aufwachen in der Nacht (42,9 %); Item 21: Unterleibsschmerzen (30,6 %); Item 32: Schwäche (32,7 %) und dem Item 33: Muskelschmerzen (42,9 %).

Eine Verschlechterung um eine Antwortkategorie lag bei mehr als 50 % der Patienten in dem Item 1: Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl (67,3 %); Item 2: Schlafprobleme (51,0 %); Item 4: Erhöhter Appetit (69,4 %); Item 5: Kopfschmerzen (55,1 %); Item 12: Häufiges Aufwachen in

der Nacht (51,0 %); Item 13: Husten (55,1 %); Item 21: Unterleibsschmerzen (53,1 %); Item 23: Übelkeit (61,2 %), und dem Item 25: Diarrhö (59,2 %) vor. Bei Betrachtung je Zyklus liegen die Anteile der Patienten allerdings zumeist deutlich darunter.

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

Für den Endpunkt lagen Ergebnisse aus einer relevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Studie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.17 Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-168: Operationalisierung des Endpunkts „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Symptomübergreifend wurde für alle Patienten ab fünf Jahren, welche PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege aufwiesen, sowie für Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion, die Ausdauer mittels des 6-Minuten Gehtest (6 minute walking test, 6MWT) untersucht. Der 6MWT ist ein valides und reliables Instrument, welches in einer Vielzahl von Indikationen als Studienendpunkt Anwendung findet. Hierbei wurde sowohl die zurückgelegte Strecke in Metern, der erreichte prozentuale Anteil der auf Alter, Geschlecht und BMI bezogenen Normaldistanz, und die maximal erreichte Geschwindigkeit betrachtet. Alle Messungen erfolgten nach den Standardmethoden und wurden von geschulten Fachleuten (Rehabilitationsmedizin, Physiotherapie oder Krankengymnastik) durchgeführt. <u>Erhebung</u> Der 6MWT wurde sowohl zu Baseline als auch vor Beginn der Behandlungszyklen fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Zyklen sowie am Behandlungsende durchgeführt. <u>Schwellenwert</u> Als klinisch relevante Veränderung wurde der in der Literatur empfohlene und im SAP präspezifizierte Wert von ≥ 30 m als MID verwendet [75]. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Ausdauer: 6MWT werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung der zurückgelegten Strecke mittels MMRM mit 95 %-KI und nominaler p-Wert. Grafische Darstellung der mittleren Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung in der zurückgelegten Strecke im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um 30 m. Hierbei wurde der 6MWT bei folgenden Patientengruppen einzeln betrachtet: • Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege • Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression • Patienten mit PN der Atemwege • Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion - Patienten mit unilateralen PN der unteren Extremitäten - Patienten mit unilateralen PN der oberen Extremitäten - Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten - Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten

Studie	Operationalisierung
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine einarmige Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Ausdauer erhoben mittels 6MWT wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Bei dem 6MWT handelt es sich um ein valides und etabliertes Instrument, daher erfolgt die Beurteilung dieses Endpunkts unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gehfähigkeit gemessen mittels 6MWT wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-169: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke (m)		
Baseline	32 492,70 ± 162,134 454,00 135,0–850,0	–
Zyklus 5	31 486,14 ± 128,136 461,00 186,6–860,0	31 2,12 ± 101,286 0,00 -389,0–236,2
Zyklus 9	31 501,96 ± 120,077 491,00 263,0–845,0	31 17,94 ± 88,844 9,00 -145,0–297,2
Zyklus 13	29 473,88 ± 144,784 475,00 101,0–861,0	28 3,71 ± 117,513 4,50 -296,0–281,9
Zyklus 25	23 508,44 ± 168,146 548,00 45,5–805,0	22 24,23 ± 124,399 14,50 -317,0–265,2
Zyklus 37	20 501,63 ± 141,604 500,00 82,9–761,0	19 26,63 ± 97,083 46,00 -121,0–186,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege N = 34**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N* Mittelwert ± s Median Min–Max	N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 49	12 538,99 ± 92,240 567,00 356,0–654,0	12 17,60 ± 148,017 15,50 -218,0–339,9
Normaldistanz zurückgelegt (%)		
Baseline	30 74,68 ± 18,962 75,76 20,5–114,4	–
Zyklus 5	28 75,51 ± 15,902 78,03 28,2–97,5	28 2,37 ± 11,997 -1,15 -21,9–35,4
Zyklus 9	29 75,53 ± 14,522 77,10 36,6–102,4	29 2,22 ± 13,583 0,70 -18,0–44,0
Zyklus 13	27 72,76 ± 16,752 74,20 30,8–107,2	27 -0,47 ± 16,584 -2,04 -32,6–40,7
Zyklus 25	21 80,05 ± 13,202 81,10 54,4–109,7	19 3,11 ± 14,732 2,20 -19,6–36,6
Zyklus 37	19 77,39 ± 12,984 79,00 46,5–100,8	17 1,45 ± 12,218 2,33 -17,3–25,7
Zyklus 49	10 83,08 ± 13,098 88,60 63,1–104,4	9 1,23 ± 12,830 0,70 -21,5–17,9

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege N = 34**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Erreichte Geschwindigkeit (m/min)		
Baseline	32 82,12 ± 27,022 75,67 22,5–141,7	–
Zyklus 5	31 81,02 ± 21,356 76,83 31,1–143,3	31 0,35 ± 16,881 0,00 -64,8–39,4
Zyklus 9	31 83,66 ± 20,013 81,83 43,8–140,8	31 2,99 ± 14,807 1,50 -24,2–49,5
Zyklus 13	29 78,98 ± 24,131 79,17 16,8–143,5	28 0,62 ± 19,585 0,75 -49,3–47,0
Zyklus 25	23 84,74 ± 28,024 91,33 7,6–134,2	22 4,04 ± 20,734 2,42 -52,8–44,2
Zyklus 37	20 83,61 ± 23,600 83,33 13,8–126,8	19 4,44 ± 16,180 7,66 -20,2–31,0
Zyklus 49	12 89,83 ± 15,374 94,50 59,3–109,0	12 2,93 ± 24,670 2,59 -36,3–56,6

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [117]

Tabelle 4-170: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression N = 28**	
	Absoluter Wert	**Veränderung gegenüber Baseline**
	N*	N*
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke (m)		
Baseline	27 480,83 ± 160,408 454,00 135,0–836,0	–
Zyklus 5	26 488,36 ± 138,525 480,15 186,6–860,0	26 18,33 ± 76,826 14,00 -117,0–236,2
Zyklus 9	26 494,53 ± 120,000 493,00 263,0–845,0	26 24,50 ± 90,427 7,00 -117,0–297,2
Zyklus 13	23 487,98 ± 130,478 475,00 203,9–861,0	23 20,42 ± 102,830 9,80 -162,0–281,9
Zyklus 25	17 532,92 ± 96,946 555,00 363,0–770,0	17 42,82 ± 100,988 19,00 -135,0–265,2
Zyklus 37	14 487,34 ± 80,442 495,50 327,7–604,0	14 11,65 ± 94,346 -3,00 -121,0–182,2
Zyklus 49	8 536,99 ± 80,634 543,00 394,4–654,0	8 46,66 ± 149,611 20,70 -173,0–339,9

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression N = 28**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Normaldistanz zurückgelegt (%)		
Baseline	26 73,48 ± 19,884 71,40 20,5–114,4	–
Zyklus 5	25 74,87 ± 16,530 78,26 28,2–97,5	25 3,03 ± 12,547 1,70 -21,9–35,4
Zyklus 9	25 75,10 ± 14,399 77,10 36,6–92,1	25 3,26 ± 14,022 0,70 -18,0–44,0
Zyklus 13	23 73,85 ± 16,293 75,40 30,8–107,2	23 2,23 ± 15,712 0,00 -23,1–40,7
Zyklus 25	17 80,65 ± 14,351 81,60 54,4–109,7	16 4,60 ± 14,849 2,30 -19,6–36,6
Zyklus 37	14 75,26 ± 12,465 79,70 46,5–93,9	13 1,04 ± 12,906 2,33 -17,3–25,7
Zyklus 49	7 83,54 ± 13,337 88,60 63,1–104,4	7 0,56 ± 13,506 0,70 -21,5–17,9
Erreichte Geschwindigkeit (m/min)		
Baseline	27 80,14 ± 26,734 75,67 22,5–139,3	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression N = 28**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	26 81,39 ± 23,087 80,03 31,1–143,3	26 3,06 ± 12,804 2,33 -19,5–39,4
Zyklus 9	26 82,42 ± 20,000 82,17 43,8–140,8	26 4,08 ± 15,071 1,17 -19,5–49,5
Zyklus 13	23 81,33 ± 21,747 79,17 34,0–143,5	23 3,40 ± 17,138 1,63 -27,0–47,0
Zyklus 25	17 88,82 ± 16,157 91,67 60,5–128,3	17 7,14 ± 16,831 3,17 -22,5–44,2
Zyklus 37	14 81,22 ± 13,408 82,58 54,6–100,7	14 1,94 ± 15,724 -0,50 -20,2–30,4
Zyklus 49	8 89,50 ± 13,440 90,50 65,7–109,0	8 7,78 ± 24,934 3,45 -28,8–56,6

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [117]

Tabelle 4-171: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der Atemwege) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der Atemwege N = 16**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke (m)		
Baseline	14 492,85 ± 183,172 461,50 135,0–850,0	–
Zyklus 5	14 484,48 ± 115,045 472,00 186,6–675,0	14 -8,37 ± 132,726 -4,00 -389,0–236,2
Zyklus 9	14 511,29 ± 116,986 500,00 263,0–705,0	14 18,44 ± 113,972 14,50 -145,0–297,2
Zyklus 13	14 444,62 ± 156,603 500,00 101,0–584,0	13 -18,40 ± 151,048 -11,00 -296,0–281,9
Zyklus 25	14 488,83 ± 201,419 549,00 45,5–805,0	13 2,56 ± 147,890 1,00 -317,0–265,2
Zyklus 37	14 513,87 ± 166,427 560,50 82,9–761,0	13 26,64 ± 98,187 46,00 -121,0–186,0
Zyklus 49	8 558,97 ± 93,425 585,50 356,0–654,0	8 8,61 ± 176,564 15,50 -218,0–339,9

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der Atemwege N = 16**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Normaldistanz zurückgelegt (%)		
Baseline	12 72,12 ± 24,565 77,73 20,5–99,8	–
Zyklus 5	11 75,89 ± 19,064 81,00 28,2–95,6	11 4,31 ± 12,274 -1,65 -5,2–35,4
Zyklus 9	12 74,30 ± 17,229 75,30 36,6–102,4	12 2,18 ± 17,008 -0,50 -14,0–44,0
Zyklus 13	12 68,11 ± 19,493 74,80 30,8–91,5	12 -4,00 ± 20,620 -4,37 -32,6–40,7
Zyklus 25	12 79,23 ± 14,806 79,85 54,4–109,7	10 0,17 ± 17,686 -0,66 -19,6–36,6
Zyklus 37	13 78,22 ± 14,961 79,00 46,5–100,8	11 2,10 ± 11,185 4,30 -16,1–18,5
Zyklus 49	6 86,23 ± 13,598 89,30 64,3–104,4	5 0,38 ± 15,299 0,70 -21,5–15,5
Erreichte Geschwindigkeit (m/min)		
Baseline	14 82,14 ± 30,529 76,92 22,5–141,7	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der Atemwege N = 16**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	14 80,75 ± 19,175 78,67 31,1–112,5	14 -1,39 ± 22,121 -0,67 -64,8–39,4
Zyklus 9	14 85,21 ± 19,498 83,33 43,8–117,5	14 3,07 ± 18,995 2,42 -24,2–49,5
Zyklus 13	14 74,10 ± 26,101 83,33 16,8–97,3	13 -3,07 ± 25,174 -1,83 -49,3–47,0
Zyklus 25	14 81,47 ± 33,570 91,50 7,6–134,2	13 0,43 ± 24,649 0,17 -52,8–44,2
Zyklus 37	14 85,64 ± 27,738 93,42 13,8–126,8	13 4,44 ± 16,365 7,66 -20,2–31,0
Zyklus 49	8 93,16 ± 15,572 97,59 59,3–109,0	8 1,43 ± 29,428 2,59 -36,3–56,6

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [117]

Tabelle 4-172: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion)“– Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke (m)		
Baseline	27 499,81 ± 163,806 454,00 135,0–836,0	–
Zyklus 5	26 504,12 ± 145,939 483,00 186,6–860,0	26 14,39 ± 75,070 5,00 -117,0–236,2
Zyklus 9	26 507,07 ± 126,724 502,50 263,0–845,0	26 17,34 ± 90,142 1,50 -117,0–297,2
Zyklus 13	24 471,86 ± 158,741 475,50 101,0–861,0	23 -1,85 ± 110,837 -3,00 -174,0–281,9
Zyklus 25	18 495,20 ± 177,216 553,00 45,5–770,0	17 1,43 ± 130,170 1,00 -317,0–265,2
Zyklus 37	14 461,69 ± 134,773 494,00 82,9–604,0	13 -2,55 ± 83,090 -7,00 -121,0–144,8
Zyklus 49	9 521,13 ± 94,684 532,00 356,0–654,0	9 -13,75 ± 166,938 2,00 -258,0–339,9

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patienten mit unilateraler PN der oberen Extremitäten		
Baseline	8 511,61 ± 164,326 531,50 182,9–758,0	–
Zyklus 5	8 553,89 ± 103,124 556,50 419,1–762,0	8 42,28 ± 92,420 26,50 -54,0–236,2
Zyklus 9	8 564,13 ± 85,828 563,50 453,0–728,0	8 52,52 ± 112,642 18,50 -60,0–297,2
Zyklus 13	7 532,83 ± 60,983 525,00 464,8–619,0	7 24,85 ± 138,390 -19,00 -139,0–281,9
Zyklus 25	7 549,29 ± 105,861 597,00 363,0–644,0	7 39,74 ± 130,853 19,00 -119,0–265,2
Zyklus 37	6 500,45 ± 100,535 525,00 327,7–604,0	6 32,31 ± 82,058 23,50 -87,0–144,8
Zyklus 49	4 566,93 ± 69,747 556,87 500,0–654,0	4 36,46 ± 244,618 32,00 -258,0–339,9
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patienten mit unilateraler PN der unteren Extremitäten		
Baseline	12 469,13 ± 108,480 448,00 319,0–684,0	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 5	12 467,76 ± 118,530 435,00 311,0–660,0	12 -1,37 ± 76,220 -6,00 -117,0–129,5
Zyklus 9	12 477,37 ± 97,047 493,00 311,0–603,0	12 8,23 ± 72,558 -13,75 -89,0–129,0
Zyklus 13	10 484,95 ± 106,204 455,00 354,0–644,0	10 14,99 ± 87,509 2,50 -119,0–152,4
Zyklus 25	6 520,83 ± 59,971 526,50 453,0–584,0	6 49,67 ± 60,550 38,50 -11,0–131,0
Zyklus 37	4 477,13 ± 64,216 480,25 398,0–550,0	4 -20,63 ± 81,063 -41,00 -95,0–94,5
Zyklus 49	3 511,47 ± 102,637 554,00 394,4–586,0	3 -3,53 ± 35,029 2,00 -41,0–28,4
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten		
Baseline	6 557,79 ± 261,181 586,00 135,0–836,0	–
Zyklus 5	5 517,12 ± 257,987 434,00 186,6–860,0	5 0,12 ± 37,325 -8,00 -37,0–51,6

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 9	5 495,20 ± 227,657 402,00 263,0–845,0	5 -21,80 ± 96,564 -40,00 -117,0–128,0
Zyklus 13	6 384,98 ± 276,183 300,50 101,0–861,0	5 -75,22 ± 113,532 -134,00 -174,0–68,9
Zyklus 25	5 388,72 ± 303,131 433,10 45,5–770,0	4 -137,98 ± 126,584 -100,50 -317,0–(-33,9)
Zyklus 37	4 388,10 ± 217,250 442,75 82,9–584,0	3 -48,17 ± 85,519 -69,50 -121,0–46,0
Zyklus 49	2 n. b. ± n. b. n. b. 356,0–532,0	2 n. b. ± n. b. n. b. -173,0–(-86,0)
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten		
Baseline	1 n. b. ± n. b. n. b. 425,5–425,5	–
Zyklus 5	1 n. b. ± n. b. n. b. 477,3–477,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 51,8–51,8
Zyklus 9	1 n. b. ± n. b. n. b. 466,3–466,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 40,8–40,8

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion N = 33**	
	Absoluter Wert N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 13	1 n. b. ± n. b. n. b. 435,3–435,3	1 n. b. ± n. b. n. b. 9,8–9,8
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.
Quelle: [117]

Für alle Patientengruppen, für die der 6MWT einzeln betrachtet wurde, also Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege und Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion, betrug die zurückgelegte Strecke nur ~ 75 % der Normaldistanz und somit ~ 75 % des altersspezifischen Richtwerts. Die Patienten waren also leicht eingeschränkt in ihrer Gehfähigkeit bzw. Ausdauer.

Im Studienverlauf sind Schwankungen in der zurückgelegten Strecke zu erkennen. Jedoch liegen für die Patientengruppen keine eindeutigen Tendenzen vor.

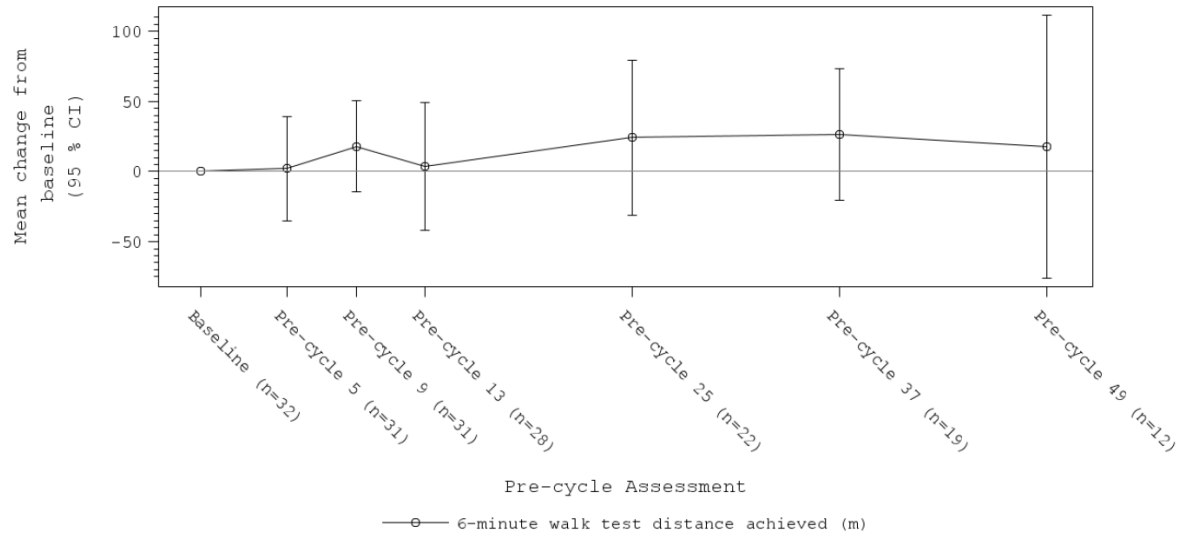


Abbildung 4-110: 6MWT – Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

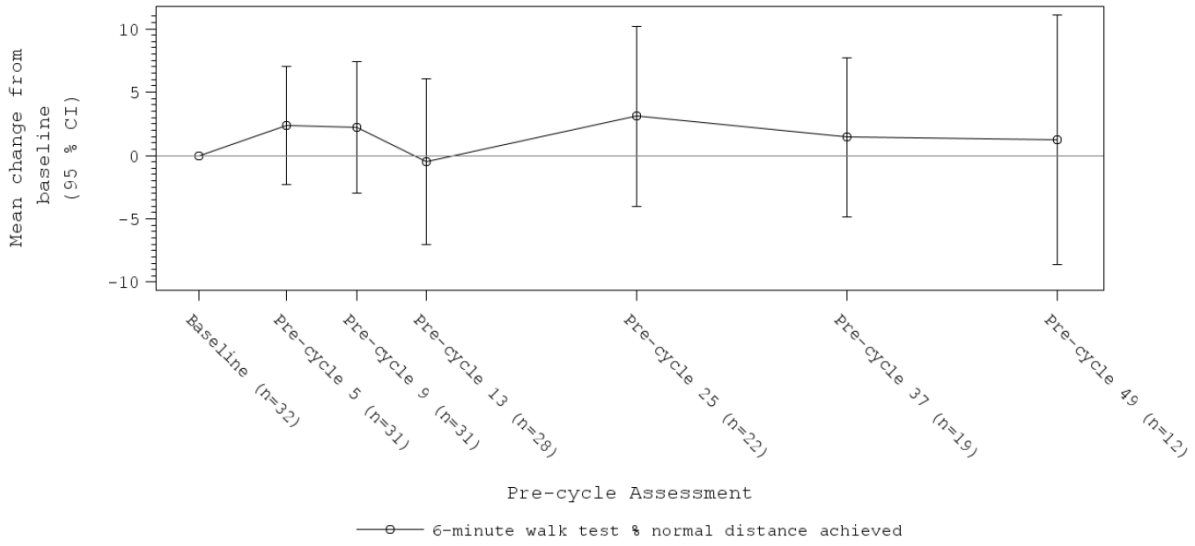


Abbildung 4-111: 6MWT – Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

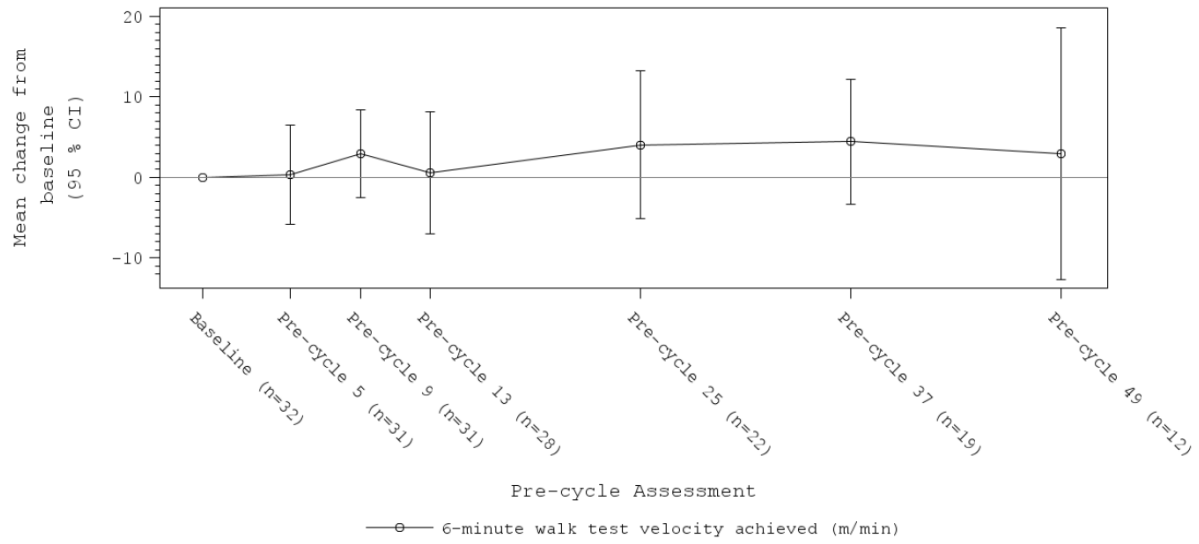


Abbildung 4-112: 6MWT – Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

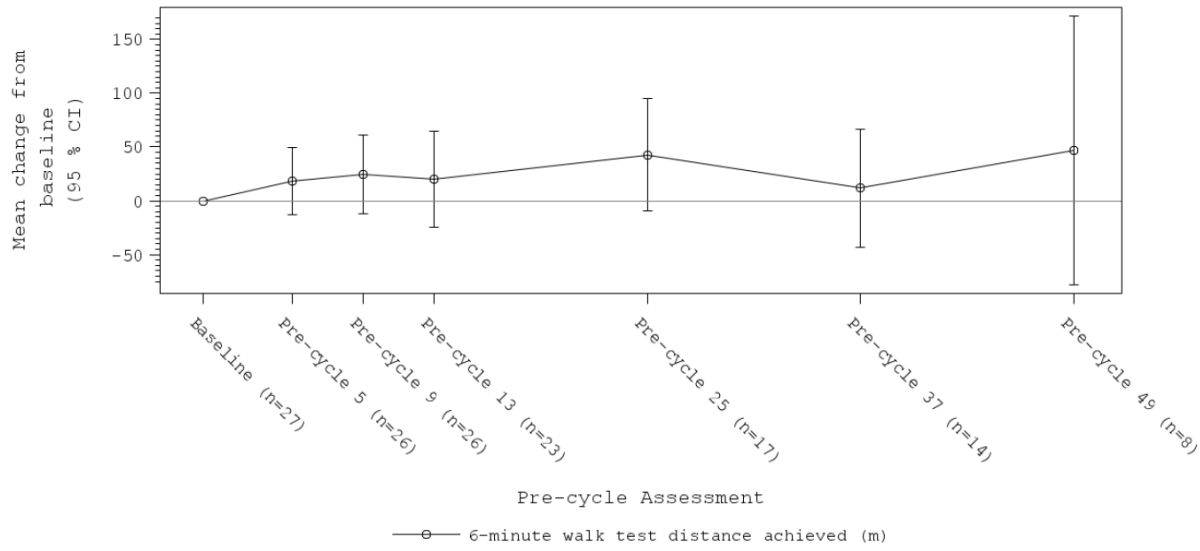


Abbildung 4-113: 6MWT – Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

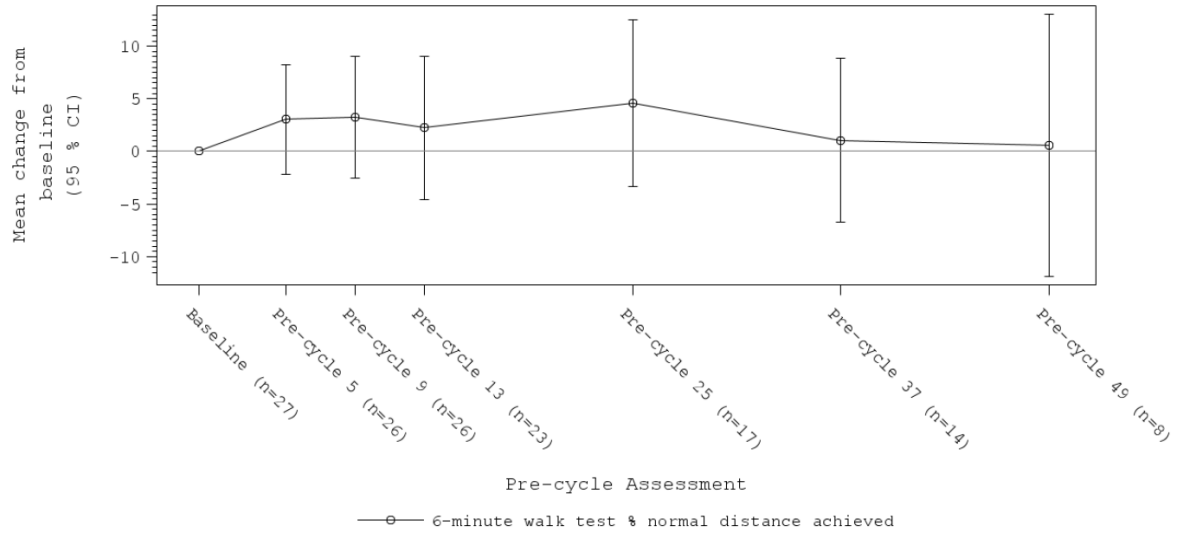


Abbildung 4-114: 6MWT – Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

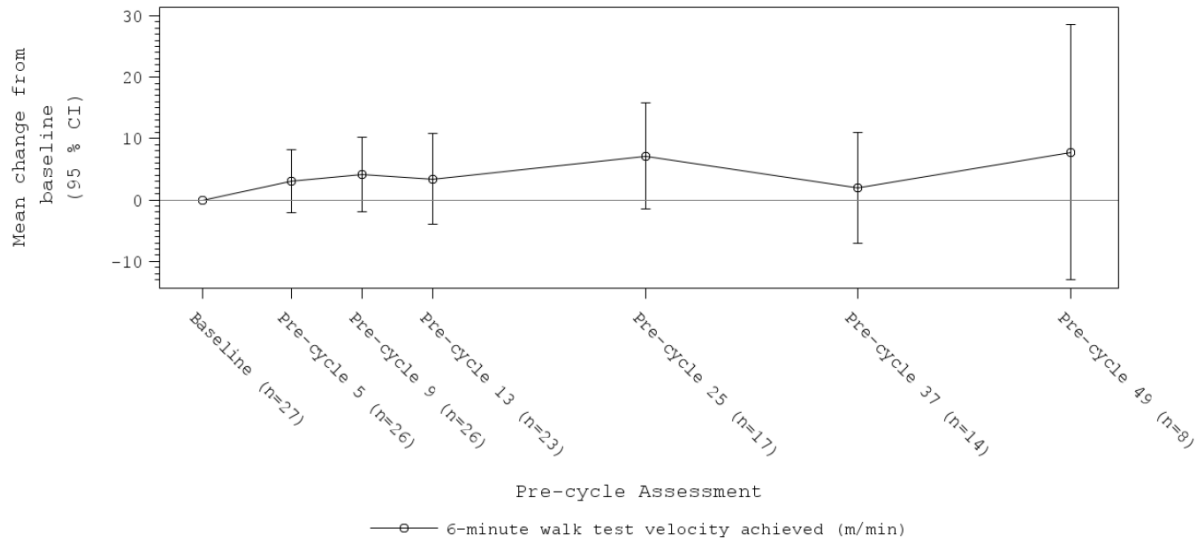


Abbildung 4-115: 6MWT – Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

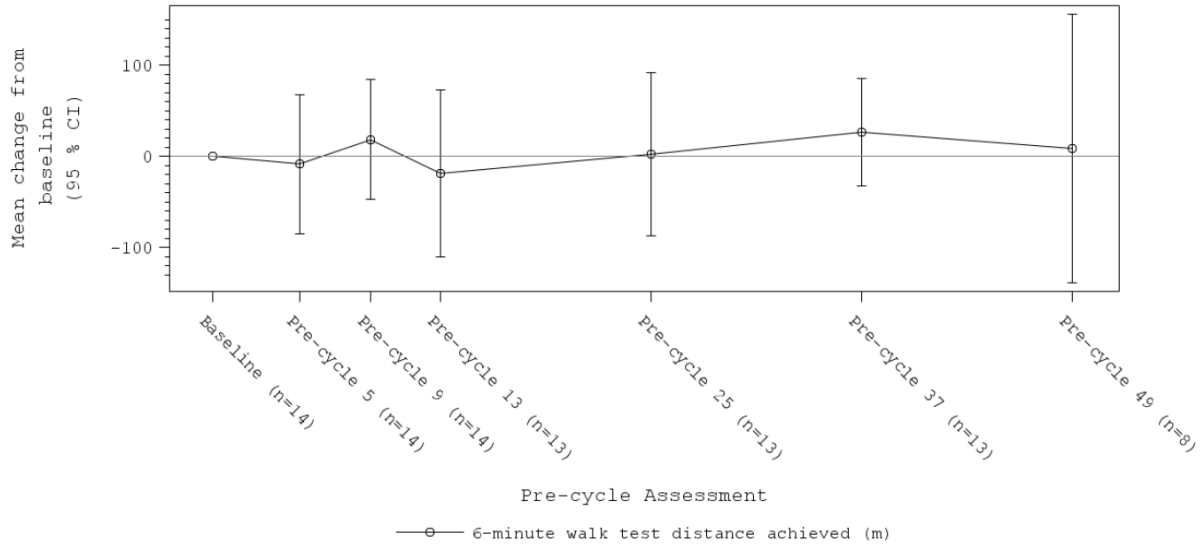


Abbildung 4-116: 6MWT – Patienten mit PN der Atemwege – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

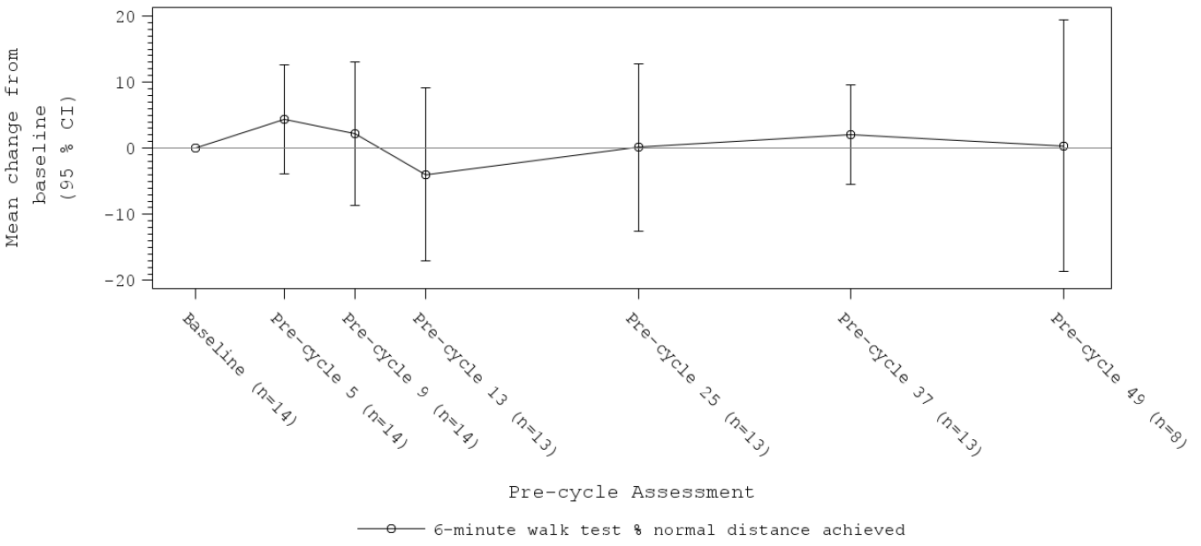


Abbildung 4-117: 6MWT – Patienten mit PN der Atemwege – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

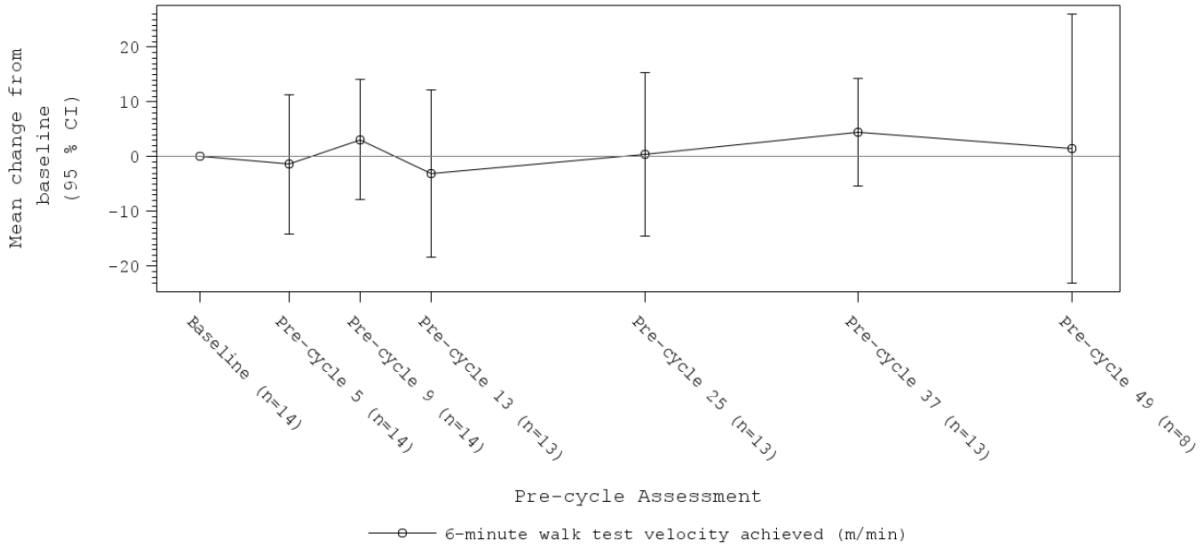


Abbildung 4-118: 6MWT – Patienten mit PN der Atemwege – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

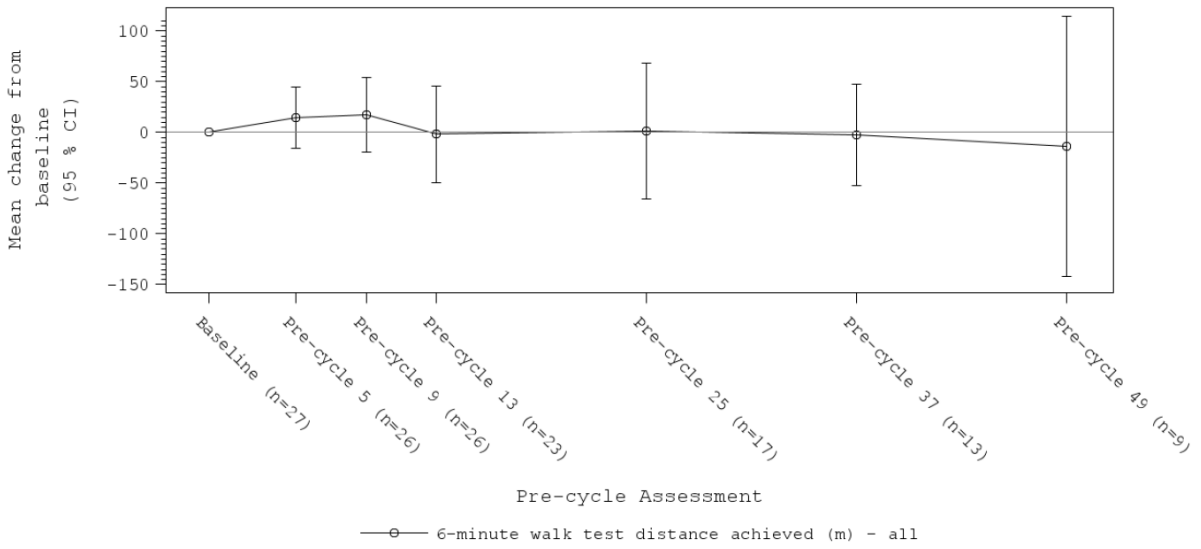


Abbildung 4-119: 6MWT – Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

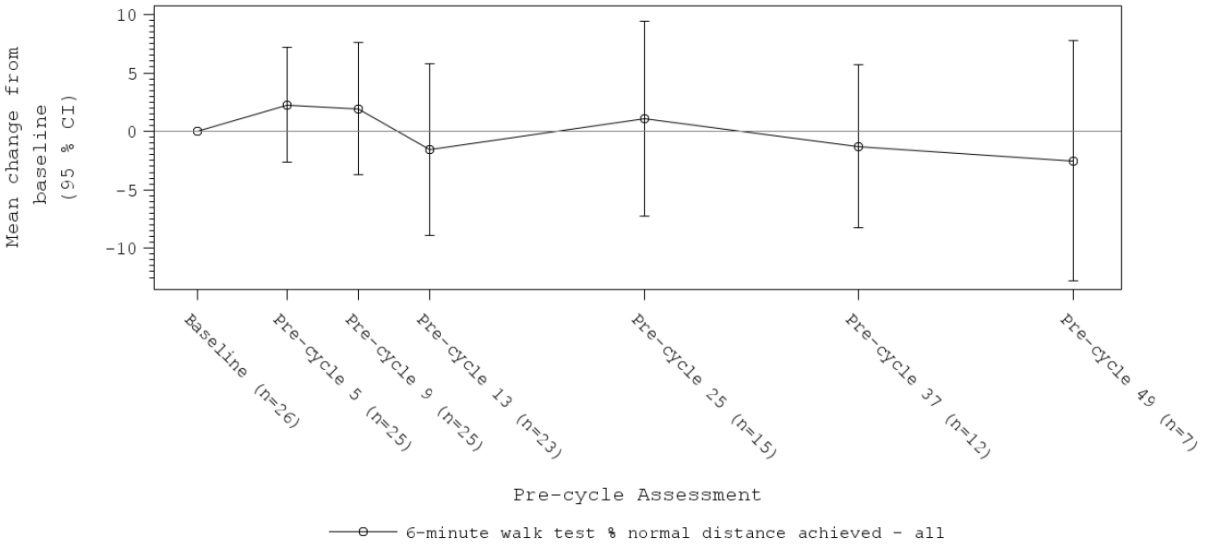


Abbildung 4-120: 6MWT – Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – prozentualer Anteil der Normaldistanz – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

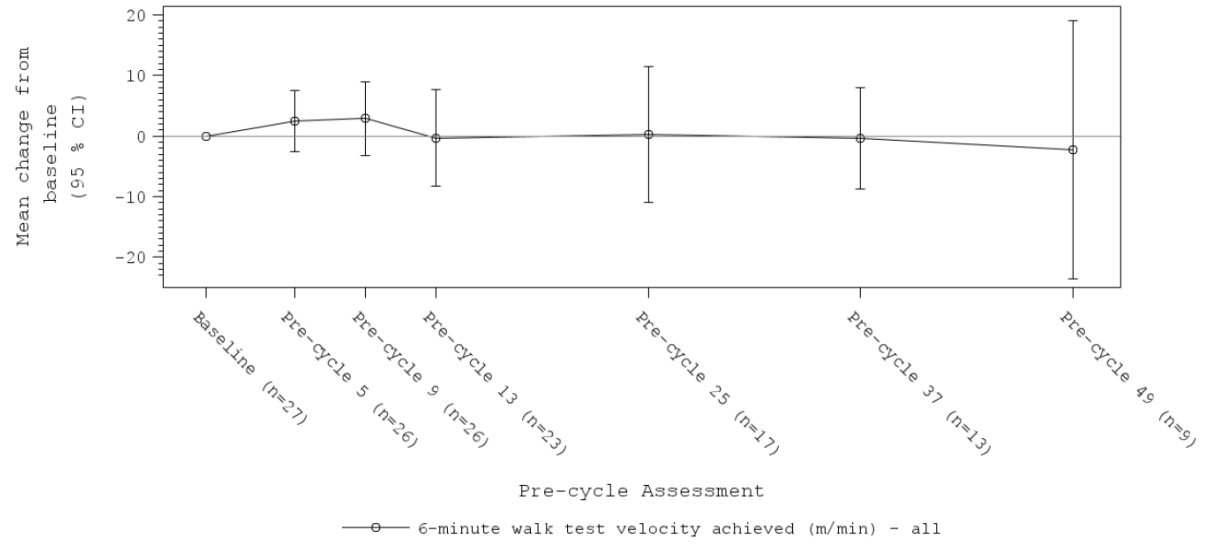


Abbildung 4-121: 6MWT – Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion – Geschwindigkeit – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

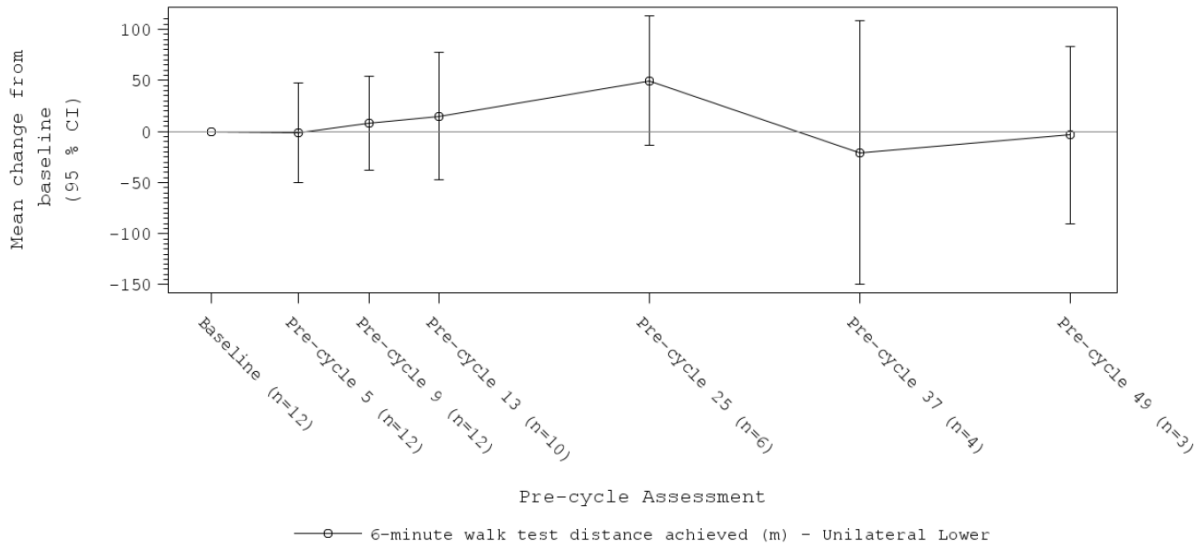


Abbildung 4-122: 6MWT – Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und unilateralen PN der unteren Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

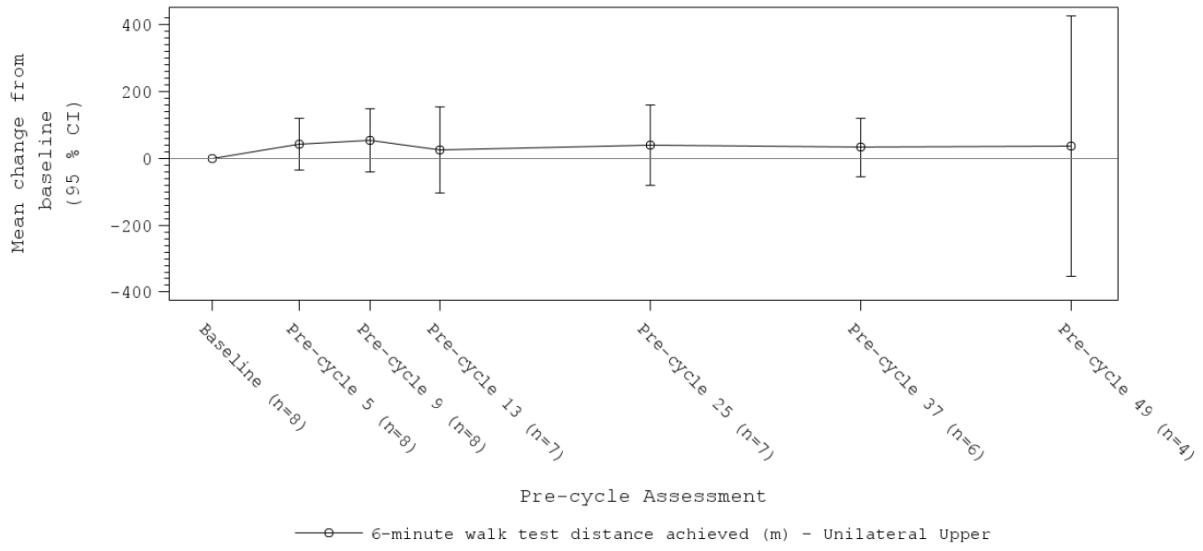


Abbildung 4-123: 6MWT – Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und unilateralen PN der oberen Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

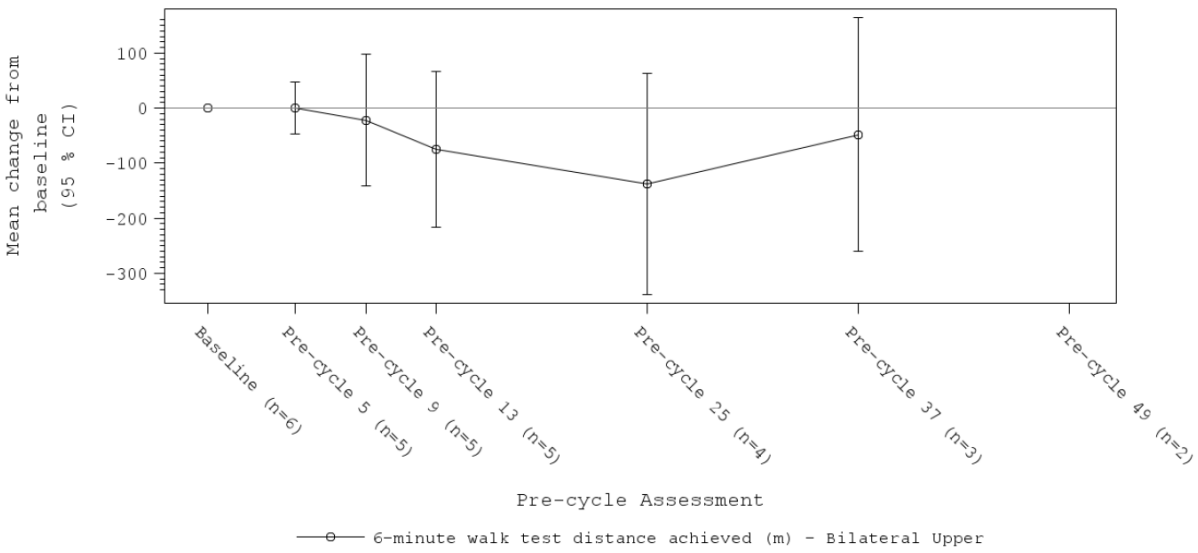


Abbildung 4-124: 6MWT – Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion und bilateralen PN der oberen Extremitäten – zurückgelegte Strecke – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [117]

MMRM-Analyse

Tabelle 4-173: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege) – MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege N = 34**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
6MWT – zurückgelegte Strecke (m)					
Zyklus 5	31	0,42	15,649	[-31,87; 32,72]	0,979
Zyklus 9	31	16,30	11,719	[-7,78; 40,38]	0,176
Zyklus 13	28	-0,34	16,527	[-34,15; 33,47]	0,984
Zyklus 25	22	22,64	21,378	[-21,37; 66,65]	0,300
Zyklus 37	19	34,26	14,856	[2,89; 65,64]	0,034
Zyklus 49	12	20,36	22,659	[-27,11; 67,83]	0,380

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: [117]

Tabelle 4-174: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression) – MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression N = 28**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
6MWT – zurückgelegte Strecke (m)					
Zyklus 5	26	17,28	12,995	[-9,67; 44,23]	0,197
Zyklus 9	26	22,93	13,158	[-4,26; 50,12]	0,094
Zyklus 13	23	16,23	16,002	[-16,92; 49,38]	0,321
Zyklus 25	17	43,11	13,595	[14,69; 71,52]	0,005
Zyklus 37	14	15,38	14,594	[-15,80; 46,56]	0,309
Zyklus 49	8	–	–	–	–

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: [117]

Tabelle 4-175: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der Atemwege) – MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	**Patienten mit PN Atemwege N = 16**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
6MWT – zurückgelegte Strecke (m) – MMRM[b]					
Zyklus 5	14	-13,96	27,183	[-73,74; 45,81]	0,618
Zyklus 9	14	13,61	19,531	[-29,06; 56,27]	0,500
Zyklus 13	13	-27,36	28,229	[-88,94; 34,23]	0,352
Zyklus 25	13	1,91	38,975	[-83,25; 87,06]	0,962
Zyklus 37	13	32,09	16,781	[-4,55; 68,74]	0,080
Zyklus 49	8	–	–	–	–

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: [117]

Mit Ausnahme des Zyklus 37 bei Patienten im Alter von 5-18 Jahren mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege sowie des Zyklus 25 bei Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression, zeigten sich keine signifikanten Effekte anhand des MMRM-Modells.

Responderanalysen

Tabelle 4-176: Ergebnisse für „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ (Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege) – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
6MWT – zurückgelegte Strecke		
Zyklus 5	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]
Zyklus 9	12/31 (38,7) [21,8; 57,8]	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]
Zyklus 13	10/28 (35,7) [18,6; 55,9]	10/28 (35,7) [18,6; 55,9]
Zyklus 25	10/22 (45,5) [24,4; 67,8]	7/22 (31,8) [13,9; 54,9]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 37	10/19 (52,6) [28,9; 75,6]	7/19 (36,8) [16,3; 61,6]
Zyklus 49	4/12 (33,3) [9,9; 65,1]	4/12 (33,3) [9,9; 65,1]
Gesamt	20/31 (64,5) [45,4; 80,8]	17/31 (54,8) [36,0; 72,7]
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt. b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet. Quelle: [117]		

Tabelle 4-177: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ bei Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
6MWT – zurückgelegte Strecke		
Zyklus 5	8/26 (30,8) [14,3; 51,8]	7/26 (26,9) [11,6; 47,8]
Zyklus 9	11/26 (42,3) [23,4; 63,1]	6/26 (23,1) [9,0; 43,6]
Zyklus 13	9/23 (39,1) [19,7; 61,5]	8/23 (34,8) [16,4; 57,3]
Zyklus 25	8/17 (47,1) [23,0; 72,2]	4/17 (23,5) [6,8; 49,9]
Zyklus 37	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]
Zyklus 49	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]
Gesamt	16/26 (61,5) [40,6; 79,8]	14/26 (53,8) [33,4; 73,4]
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt. b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet. Quelle: [117]		

Tabelle 4-178: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ bei Patienten mit PN der Atemwege – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
6MWT – zurückgelegte Strecke		
Zyklus 5	3/14 (21,4) [4,7; 50,8]	5/14 (35,7) [12,8; 64,9]
Zyklus 9	5/14 (35,7) [12,8; 64,9]	5/14 (35,7) [12,8; 64,9]
Zyklus 13	4/13 (30,8) [9,1; 61,4]	5/13 (38,5) [13,9; 68,4]
Zyklus 25	5/13 (38,5) [13,9; 68,4]	6/13 (46,2) [19,2; 74,9]
Zyklus 37	7/13 (53,8) [25,1; 80,8]	4/13 (30,8) [9,1; 61,4]
Zyklus 49	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]
Gesamt	10/14 (71,4) [41,9; 91,6]	9/14 (64,3) [35,1; 87,2]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: [117]

Responderanalysen

Tabelle 4-179: Ergebnisse aus der Studie **SPRINT** für „Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT“ bei Patienten mit PN assoziierter Morbidität der Motorfunktion – Responderanalysen – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
6MWT – zurückgelegte Strecke		
Zyklus 5	7/26 (26,9) [11,6; 47,8]	7/26 (26,9) [11,6; 47,8]
Zyklus 9	10/26 (38,5) [20,2; 59,4]	8/26 (30,8) [14,3; 51,8]
Zyklus 13	7/23 (30,4) [13,2; 52,9]	10/23 (43,5) [23,2; 65,5]
Zyklus 25	6/17 (35,3) [14,2; 61,7]	6/17 (35,3) [14,2; 61,7]
Zyklus 37	5/13 (38,5) [13,9; 68,4]	6/13 (46,2) [19,2; 74,9]
Zyklus 49	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]	4/9 (44,4) [13,7; 78,8]
Gesamt	15/26 (57,7) [36,9; 76,6]	16/26 (61,5) [40,6; 79,8]
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patienten mit unilaterale PN der oberen Extremitäten		
Zyklus 5	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 30 m n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 9	4/8 (50,0) [15,7; 84,3]	2/8 (25,0) [3,2; 65,1]
Zyklus 13	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]
Zyklus 25	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]
Zyklus 37	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]	1/6 (16,7) [0,4; 64,1]
Zyklus 49	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]
Gesamt	6/8 (75,0) [34,9; 96,8]	6/8 (75,0) [34,9; 96,8]
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patienten mit unilaterale PN der unteren Extremitäten		
Zyklus 5	3/12 (25,0) [5,5; 57,2]	3/12 (25,0) [5,5; 57,2]
Zyklus 9	4/12 (33,3) [9,9; 65,1]	3/12 (25,0) [5,5; 57,2]
Zyklus 13	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]
Zyklus 25	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]	0/6 (0,0) [0,0; 45,9]
Zyklus 37	1/4 (25,0) [0,6; 80,6]	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]
Zyklus 49	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]
Gesamt	6/12 (50,0) [21,1; 78,9]	6/12 (50,0) [21,1; 78,9]
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patienten mit bilateralen PN der oberen Extremitäten		
Zyklus 5	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]
Zyklus 9	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]
Zyklus 13	1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	3/5 (60,0) [14,7; 94,7]
Zyklus 25	0/4 (0,0) [0,0; 60,2]	4/4 (100,0) [39,8; 100,0]
Zyklus 37	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	2/3 (66,7) [9,4; 99,2]
Zyklus 49	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]	2/2 (100,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt	2/5 (40,0) [5,3; 85,3]	4/5 (80,0) [28,4; 99,5]
6MWT: Zurückgelegte Strecke – Patienten mit bilateralen PN der unteren Extremitäten		
Zyklus 5	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 9	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 13	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Zyklus 25	–	–
Zyklus 37	–	–
Zyklus 49	–	–
Gesamt	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 30 m** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 30 m** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt. b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet. Quelle: [117]		

Anhand der Responderanalysen kann eine klinisch relevante Verbesserung von 30 m bei 64,5 % (20/31) der Patienten mit PN der unteren Extremitäten, Rückenmarkskompression oder PN der Atemwege gezeigt werden. Das Ergebnis des 6MWT verbessert sich bei 61,5 % (16/26) der Patienten mit PN der unteren Extremitäten oder Rückenmarkskompression, bei 71,4 % (10/14) der Patienten mit PN der Atemwege und bei 57,7 % (15/26) der Patienten mit PN assoziierten Morbiditäten der Motorfunktion. Durch die Behandlung mit Selumetinib kann daher die Gehfähigkeit und Ausdauer bei den Patienten verbessert werden.

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

Für den Endpunkt lagen Ergebnisse aus einer relevanten Studie im Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, ist die Studie **SPRINT** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2.18 Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand: GIC – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-180: Operationalisierung des Endpunkts „Allgemeiner Gesundheitszustand: GIC“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Um die Heterogenität bzw. Variabilität der Symptomatik von Patienten mit PN abzubilden, wurde symptomübergreifend der allgemeine Gesundheitszustand anhand des Global Impression of Change (GIC) erhoben. Der GIC ist ein valides und etabliertes Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes, mit welchem Rückschlusse auf den Behandlungserfolg vorgenommen werden können [76]. Der GIC gibt die Einschätzung der Patienten hinsichtlich der Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes ab Beginn der Behandlung wieder. Die Beurteilung der Behandlung erfolgt dabei anhand von sieben Kategorien zur Veränderung gegenüber Baseline: 1. Sehr viel besser 2. Viel besser 3. Wenig besser 4. Keine Veränderung 5. Wenig schlechter 6. Viel schlechter 7. Sehr viel schlechter Eine Beurteilung der Veränderung erfolgt in den Dimensionen Tumorschmerz, Gesamtschmerz und PN bedingte Symptome. Der selbstberichtete GIC wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von acht bis 18 Jahren zu Baseline und der elternberichtete GIC für Kinder und Jugendliche im Alter von fünf bis 18 Jahren bei Baseline erhoben. <u>Erhebung</u> Der GIC wurde zur Baseline, vor Beginn der Behandlungszyklen fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Zyklen sowie bei Behandlungsende erhoben. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt GIC werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien sowie graphische Darstellung. • Responderanalysen: o Anzahl der Patienten mit Erreichen der Antwortkategorien „sehr viel besser“ oder „viel besser“ im Studienverlauf; o Anzahl der Patienten mit Erreichen der Antwortkategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“ im Studienverlauf.
D1346C00013	Der klinische Gesamteindruck wurde mittels *Clinical Global Impression of Change* (CGIC) für alle Patienten erhoben. Der Prüfarzt führte eine umfassende Bewertung der Veränderungen PN-bezogener Morbiditäten (Symptome und/oder Komplikationen) durch, wie z. B. Sehkraftverlust, motorische Störungen im Gesicht, Hörverlust, Schluckbeschwerden, Sprachstörungen, Atemwegsobstruktion, Beeinträchtigung der Atmung, Blasen- und Darmstörungen, motorische Schwäche, eingeschränkte Bewegungsfähigkeit, sensorische Defizite, PN-bezogene Entstellungen, Schmerzen und relevante Befunde, einschließlich bildgebender Untersuchungen und körperlicher

Studie	Operationalisierung
	Untersuchungen. Die Beurteilung der Behandlung erfolgt dabei anhand von sieben Kategorien zur Veränderung gegenüber Baseline: 1. Viel besser 2. Moderat besser 3. Ein wenig besser 4. Keine Veränderung 5. Ein wenig schlechter 6. Moderat schlechter 7. Viel schlechter <u>Erhebung</u> Der CGIC wurde zu Baseline und jeweils vor dem 5., 9., 13., 17., 21., und 25. Behandlungszyklus sowie im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus einschließlich Behandlungsende erhoben. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt GIC werden folgende Auswertungen auf Basis der *Safety*-Population dargestellt: • Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien sowie graphische Darstellung. • Responderanalysen: o Anzahl der Patienten mit Erreichen der Antwortkategorien „Viel besser“ oder „Moderat besser“ im Studienverlauf; o Anzahl der Patienten mit Erreichen der Antwortkategorien „Moderat schlechter“ oder „Viel schlechter“ im Studienverlauf.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11, 40]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Studien **SPRINT und D1346C00013** handelt es sich um einarmige Studien. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt GIC wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Der GIC wird standardisiert erfasst, somit erfolgt die Beurteilung der Veränderung des Gesundheitszustandes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind in der Studie **SPRINT** für den GIC mit Ausnahme für Zyklus 49 von über 70 % der Patienten bzw. der Eltern vollständige Angaben vorhanden. Von über 88 % der Patienten für den selbstberichteten sowie den elternberichteten

GIC wurde mindestens eine der Fragen beantwortet (siehe Tabelle 4-181 und Tabelle 4-182). Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen mittels GIC wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-181: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet" aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
GIC – selbstberichtet			
Zyklus 3	32	23 (71,9)	30 (93,8)
Zyklus 5	32	29 (90,6)	30 (93,8)
Zyklus 9	30	28 (93,3)	28 (93,3)
Zyklus 13	30	29 (96,7)	29 (96,7)
Zyklus 25	23	23 (100,0)	23 (100,0)
Zyklus 37	20	19 (95,0)	20 (100,0)
Zyklus 49	19	5 (26,3)	5 (26,3)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Patienten mit erwarteter Antwort. Quelle: [111]			

Tabelle 4-182: Rücklaufquoten für „Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (5–7 Jahre)" aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten im Alter von 5–7 Jahren (FAS) N = 14**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
GIC – elternberichtet			
Zyklus 3	14	11 (78,6)	14 (100,0)
Zyklus 5	14	13 (92,9)	13 (92,9)
Zyklus 9	13	13 (100,0)	13 (100,0)
Zyklus 13	13	13 (100,0)	13 (100,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID		
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Patienten im Alter von 5–7 Jahren (FAS)** **N = 14**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
Zyklus 25	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 37	9	8 (88,9)	8 (88,9)
Zyklus 49	7	4 (57,1)	5 (71,4)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Patienten mit erwarteter Antwort.

Die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des GIC für die Altersgruppe 8–18 Jahre erfolgt in Anhang 4-G.

Quelle: [106]

Studie SPRINT

Verteilung der Antwortkategorien

Tabelle 4-183: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: GIC“ – selbstberichtet – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**						
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Selbstberichtet Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**						
Antwort-kategorien	**Sehr viel besser** n /N* (%)	**Viel besser** n/N* (%)	**Besser** n/N* (%)	**Keine Veränderung** n/N* (%)	**Schlechter** n/N*(%)	**Viel schlechter** n/N* (%)	**Sehr viel schlechter** n/N* (%)
Item 1: Tumorschmerz							
Zyklus 3	7/26 (26,9)	5/26 (19,2)	6/26 (23,1)	7/26 (26,9)	1/26 (3,8)	0/26 (0,0)	0/26 (0,0)
Zyklus 5	6/30 (20,0)	8/30 (26,7)	5/30 (16,7)	10/30 (33,3)	1/30 (3,3)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 9	13/30 (43,3)	3/30 (10,0)	4/30 (13,3)	9/30 (30,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)	1/30 (3,3)
Zyklus 13	10/29 (34,5)	5/29 (17,2)	7/29 (24,1)	6/29 (20,7)	1/29 (3,4)	0/29 (0,0)	0/29 (0,0)
Zyklus 25	11/23 (47,8)	5/23 (21,7)	1/23 (4,3)	6/23 (26,1)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)
Zyklus 37	7/20 (35,0)	4/20 (20,0)	3/20 (15,0)	6/20 (30,0)	0/20 (0,0)	0/20 (0,0)	0/20 (0,0)
Zyklus 49	2/5 (40,0)	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz							
Zyklus 3	6/30 (20,0)	3/30 (10,0)	6/30 (20,0)	12/30 (40,0)	3/30 (10,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 5	6/30 (20,0)	6/30 (20,0)	4/30 (13,3)	12/30 (40,0)	1/30 (3,3)	1/30 (3,3)	0/30 (0,0)
Zyklus 9	4/30 (13,3)	6/30 (20,0)	9/30 (30,0)	8/30 (26,7)	3/30 (10,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 13	6/29 (20,7)	6/29 (20,7)	5/29 (17,2)	12/29 (41,4)	0/29 (0,0)	0/29 (0,0)	0/29 (0,0)
Zyklus 25	6/23 (26,1)	3/23 (13,0)	6/23 (26,1)	8/23 (34,8)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**						
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Selbstberichtet Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**						
Antwort-kategorien	**Sehr viel besser** n /N* (%)	**Viel besser** n/N* (%)	**Besser** n/N* (%)	**Keine Veränderung** n/N* (%)	**Schlechter** n/N*(%)	**Viel schlechter** n/N* (%)	**Sehr viel schlechter** n/N* (%)
Zyklus 37	5/21 (23,8)	4/21 (19,0)	2/21 (9,5)	8/21 (38,1)	2/21 (9,5)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)
Zyklus 49	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	2/5 (40,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität							
Zyklus 3	4/23 (17,4)	5/23 (21,7)	7/23 (30,4)	6/23 (26,1)	1/23 (4,3)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)
Zyklus 5	7/29 (24,1)	7/29 (24,1)	8/29 (27,6)	7/29 (24,1)	0/29 (0,0)	0/29 (0,0)	0/29 (0,0)
Zyklus 9	8/30 (26,7)	5/30 (16,7)	8/30 (26,7)	9/30 (30,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)	0/30 (0,0)
Zyklus 13	10/29 (34,5)	7/29 (24,1)	4/29 (13,8)	7/29 (24,1)	1/29 (3,4)	0/29 (0,0)	0/29 (0,0)
Zyklus 25	8/23 (34,8)	8/23 (34,8)	3/23 (13,0)	4/23 (17,4)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)	0/23 (0,0)
Zyklus 37	9/21 (42,9)	5/21 (23,8)	4/21 (19,0)	3/21 (14,3)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)
Zyklus 49	2/5 (40,0)	1/5 (20,0)	0/5 (0,0)	2/5 (40,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.
Quelle: [111]

Tabelle 4-184: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: GIC“ – elternberichtet (5–7 Jahre) – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**						
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patienten im Alter von 5–7 Jahren (FAS) N = 14**						
Antwort-kategorien	**Sehr viel besser** n /N* (%)	**Viel besser** n/N* (%)	**Besser** n/N* (%)	**Keine Veränderung** n/N* (%)	**Schlechter** n/N*(%)	**Viel schlechter** n/N* (%)	**Sehr viel schlechter** n/N* (%)
Item 1: Tumorschmerz							
Zyklus 3	0/7 (0,0)	1/7 (14,3)	2/7 (28,6)	2/7 (28,6)	1/7 (14,3)	1/7 (14,3)	0/7 (0,0)
Zyklus 5	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	5/8 (62,5)	1/8 (12,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)
Zyklus 9	2/9 (22,2)	1/9 (11,1)	2/9 (22,2)	4/9 (44,4)	0/9 (0,0)	0/9 (0,0)	0/9 (0,0)
Zyklus 13	2/9 (22,2)	1/9 (11,1)	1/9 (11,1)	5/9 (55,6)	0/9 (0,0)	0/9 (0,0)	0/9 (0,0)
Zyklus 25	1/8 (12,5)	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)	2/8 (25,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)
Zyklus 37	0/5 (0,0)	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	3/6 (60,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)
Zyklus 49	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)	1/2 (50,0)	1/2 (50,0)	0/2 (0,0)	0/2 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz							
Zyklus 3	0/14 (0,0)	2/14 (14,3)	4/14 (28,6)	7/14 (50,0)	0/14 (0,0)	1/14 (7,1)	0/14 (0,0)
Zyklus 5	2/13 (15,4)	2/13 (15,4)	2/13 (15,4)	5/13 (38,5)	2/13 (15,4)	0/13 (0,0)	0/13 (0,0)
Zyklus 9	4/14 (28,6)	0/14 (0,0)	5/14 (35,7)	4/14 (28,6)	1/14 (7,1)	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)
Zyklus 13	3/13 (23,1)	2/13 (15,4)	2/13 (15,4)	5/13 (38,5)	0/13 (0,0)	1/13 (7,7)	0/13 (0,0)
Zyklus 25	3/12 (25,0)	3/12 (25,0)	1/12 (8,3)	4/12 (33,3)	1/12 (8,3)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)
Zyklus 37	2/8 (25,0)	1/8 (12,5)	1/8 (12,5)	4/8 (50,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)
Zyklus 49	1/5 (20,0)	1/5 (20,0)	0/5 (0,0)	2/5 (40,0)	1/5 (20,0)	0/5 (0,0)	0/5 (0,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**						
SPRINT Phase II, Stratum 1 **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Elternberichtet** **Patienten im Alter von 5–7 Jahren (FAS)** **N = 14**						
Antwort-kategorien	**Sehr viel besser** n /N* (%)	**Viel besser** n/N* (%)	**Besser** n/N* (%)	**Keine Veränderung** n/N* (%)	**Schlechter** n/N*(%)	**Viel schlechter** n/N* (%)	**Sehr viel schlechter** n/N* (%)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität							
Zyklus 3	0/11 (0,0)	2/11 (18,2)	4/11 (36,4)	3/11 (27,3)	2/11 (18,2)	0/11 (0,0)	0/11 (0,0)
Zyklus 5	0/13 (0,0)	3/13 (23,1)	8/13 (61,5)	1/13 (7,7)	1/13 (7,7)	0/13 (0,0)	0/13 (0,0)
Zyklus 9	3/14 (21,4)	6/14 (42,9)	5/14 (35,7)	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)	0/14 (0,0)
Zyklus 13	6/13 (46,2)	3/13 (23,1)	1/13 (7,7)	2/13 (15,4)	1/13 (7,7)	0/13 (0,0)	0/13 (0,0)
Zyklus 25	4/12 (33,3)	4/12 (33,3)	3/12 (25,0)	0/12 (0,0)	1/12 (8,3)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)
Zyklus 37	4/8 (50,0)	1/8 (12,5)	3/8 (37,5)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)	0/8 (0,0)
Zyklus 49	1/4 (25,0)	0/4 (0,0)	1/4 (25,0)	1/4 (25,0)	1/4 (25,0)	0/4 (0,0)	0/4 (0,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des GIC für die Altersgruppe 8–18 Jahre erfolgt in Anhang 4-G.

Quelle: [106]

In die Beurteilung des selbstberichteten GIC wurden 34 Patienten eingeschlossen. Der elternberichtete GIC umfasste zwei Altersgruppen: 14 Patienten im Alter von fünf Jahren bis sieben Jahren und 34 Patienten im Alter von acht Jahren bis 18 Jahren.

Bereits zum Zyklus drei gaben für den selbstberichteten GIC 6/26 (23,1 %) der Patienten an, dass der Tumorschmerz unter der Behandlung mit Selumetinib „besser" wurde. 19,2 % (5/26) sowie 26,9 % (7/26) der Patienten bewerteten den Tumorschmerz bereits als „viel besser" bzw. „sehr viel besser". Die Anteilswerte in der Kategorie „sehr viel besser" nahmen über die nachfolgenden Zyklen zu. Zum Zyklus 49 gaben jeweils 20 % (1/5) der Patienten an, dass der Tumorschmerz „besser" sowie „viel besser" wurde. Die Angabe „sehr viel besser" wurde zu Zyklus 49 sogar von 40,0 % (2/5) der Patienten angegeben.

In Bezug auf den Gesamtschmerz zeigten sich vor Zyklus drei bei 20,0 % („besser"), 10,0 % („viel besser") und 20,0 % („sehr viel besser") Verbesserungen im selbstberichteten GIC unmittelbar unter Behandlung mit Selumetinib. Die Anteilswerte blieben über die nachfolgenden Zyklen überwiegend stabil. Bei Bewertung vor Zyklus 49 wurde der Gesamtschmerz im selbstberichteten GIC unter der Behandlung mit Selumetinib jeweils von 20,0 % als „besser", „viel besser" und „sehr viel besser" bewertet.

Auch für die Tumorassoziierte Morbidität ergaben sich unmittelbar unter Behandlung mit Selumetinib (vor Zyklus 3) Verbesserungen in Bezug auf den selbstberichteten GIC („besser": 30,4 %, „viel besser": 21,7 % und „sehr viel besser": 17,4 %). Die Anteilswerte in der Kategorie „sehr viel besser" nahmen über die nachfolgenden Zyklen zu. Vor Zyklus 49 gab für den selbstberichteten GIC 20,0 % der Patienten an, dass die Tumorassoziierte Morbidität nach der Behandlung mit Selumetinib „viel besser" wurde sowie 2/5 (40,0 %) der Patienten, dass sie „sehr viel besser" wurde.

Für den elternberichteten GIC sind ebenfalls überwiegend Verbesserung im GIC über den Verlauf der Studie zu beobachten.

Bereits zum Zyklus drei gaben für den GIC in der Altersgruppe fünf bis sieben Jahren 2/7 (28,6 %) der Eltern an, dass der Tumorschmerz nach der Behandlung mit Selumetinib „besser" und 1/7 (14,3 %), dass er sogar „viel besser" wurde. Auch hinsichtlich des Gesamtschmerzes wurde von Eltern eine Verbesserung bereits zum Zyklus drei berichtet. Die Antwortkategorie „besser" wurde von 4/14 (28,6 %; 5-7 Jahre) und die Kategorie „viel besser" 2/14 (14,3 %; 5-7 Jahre) zum Zyklus drei der Eltern angegeben. Zum Zyklus 49 berichteten 1/5 (20,0 %; 5-7 Jahre) der Eltern, dass der Gesamtschmerz „sehr viel besser" wurde. Bereits zum Zyklus drei konnte in der Alterskategorie fünf Jahren bis sieben Jahren bezüglich der Tumorassoziierten Morbidität GIC-elternberichtet eine Verbesserung festgestellt werden (Antwortkategorie „besser" 4/11 [36,4 %], viel besser 2/11 [18,2 %]). Zum Zyklus 49 schätzten jeweils 1/4 (25,0 %) der Eltern die Verbesserung als „besser" bzw. „sehr viel besser" ein.

Sowohl im elternberichteten als auch im selbstberichteten GIC geben demnach viele der Patienten bzw. deren Eltern an, unter der Behandlung mit Selumetinib eine Verbesserung zu

erfahren, häufig bereits zum Zyklus drei (vgl. die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des GIC für die Altersgruppe acht Jahre bis 18 Jahre in Anhang 4-G).

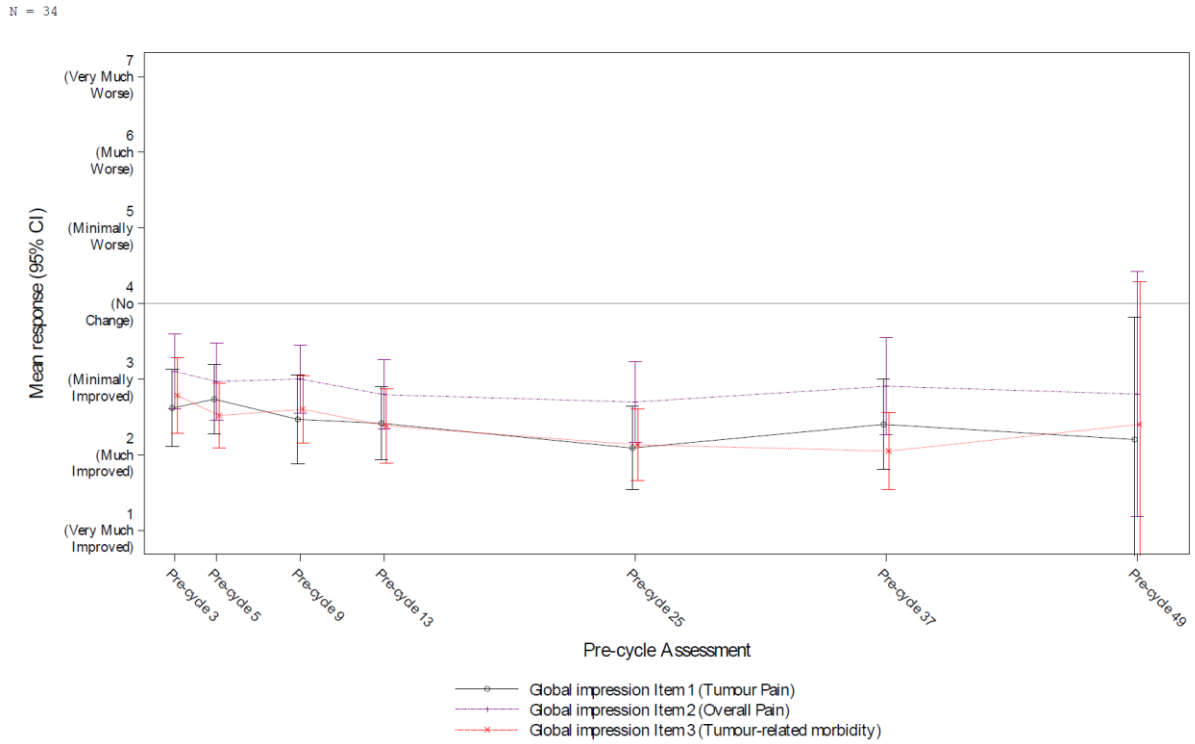


Abbildung 4-125: Global Impression of Change (GIC) – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

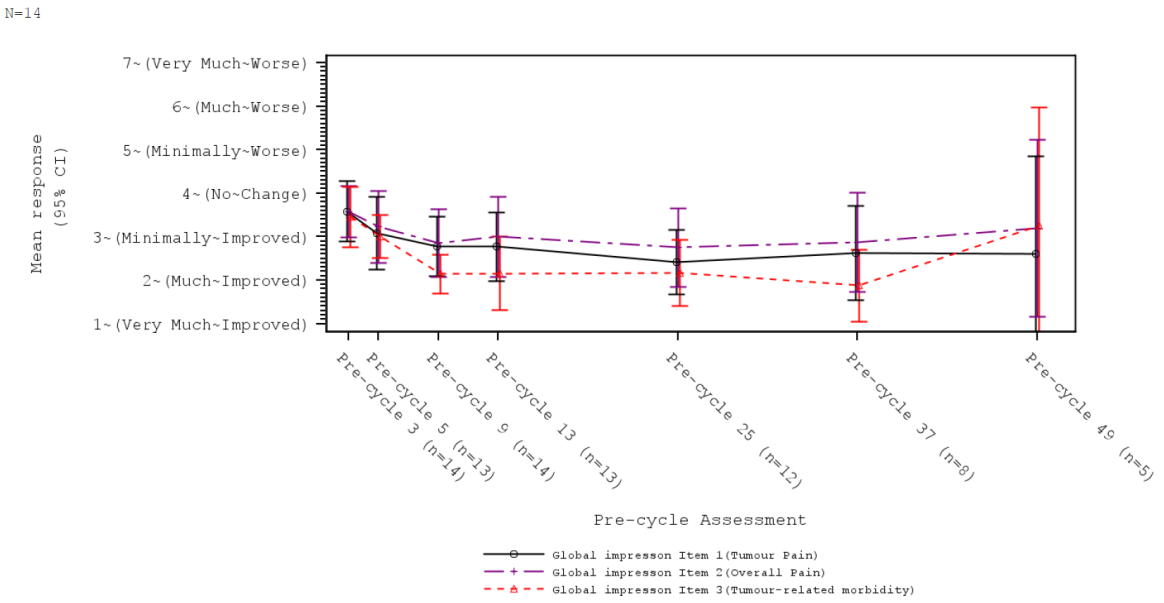


Abbildung 4-126: Global Impression of Change (GIC) – elternberichtet (5–7 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [116]

Responderanalysen

Tabelle 4-185: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: GIC“ – selbstberichtet (8–18 Jahre) – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung[a]** **n/N* (%)**	**Verschlechterung[b]** **n/N (%)**
Selbstberichtet		
Zyklus 3		
Item 1: Tumorschmerz	12/26 (46,2)	0/26 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	9/30 (30,0)	0/30 (0,0)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	9/23 (39,1)	0/23 (0,0)
Zyklus 5		
Item 1: Tumorschmerz	14/30 (46,7)	0/30 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	12/30 (40,0)	1/30 (3,3)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	14/29 (48,3)	0/29 (0,0)
Zyklus 9		
Item 1: Tumorschmerz	16/30 (53,3)	1/30 (3,3)
Item 2: Gesamtschmerz	10/30 (33,3)	0/30 (0,0)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	13/30 (43,3)	0/30 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung[a] n/N* (%)**	**Verschlechterung[b] n/N (%)**
Zyklus 13		
Item 1: Tumorschmerz	15/29 (51,7)	0/29 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	12/29 (41,4)	0/29 (0,0)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	17/29 (58,6)	0/29 (0,0)
Zyklus 25		
Item 1: Tumorschmerz	16/23 (69,6)	0/23 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	9/23 (39,1)	0/23 (0,0)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	16/23 (69,6)	0/23 (0,0)
Zyklus 37		
Item 1: Tumorschmerz	11/20 (55,0)	0/20 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	9/21 (42,9)	0/21 (0,0)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	14/21 (66,7)	0/21 (0,0)
Zyklus 49		
Item 1: Tumorschmerz	3/5 (60,0)	0/5 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	2/5 (40,0)	0/5 (0,0)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	3/5 (60,0)	0/5 (0,0)
Gesamt		
Item 1: Tumorschmerz	25/31 (80,6)	1/31 (3,2)
Item 2: Gesamtschmerz	23/31 (74,2)	1/31 (3,2)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	27/31 (87,1)	0/31 (0,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Erreichen der Kategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“ b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“ Quelle: [106, 113]		

Tabelle 4-186: Ergebnisse für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand: GIC“ – elternberichtet (5–7 Jahre) – Responderanalysen aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung[a] n/N* (%)**	**Verschlechterung[b] n/N (%)**
Elternberichtet (5–7 Jahre)		
Zyklus 3		
Item 1: Tumorschmerz	1/12 (8,3)	1/12 (8,3)
Item 2: Gesamtschmerz	2/14 (14,3)	1/14 (7,1)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	2/11 (18,2)	0/11 (0,0)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung[a] n/N* (%)**	**Verschlechterung[b] n/N (%)**
Zyklus 5		
Item 1: Tumorschmerz	4/13 (30,8)	0/13 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	4/13 (30,8)	0/13 (0,0)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	3/13 (23,1)	0/13 (0,0)
Zyklus 9		
Item 1: Tumorschmerz	5/14 (35,7)	0/14 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	4/14 (28,6)	0/14 (0,0)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	9/14 (64,3)	0/14 (0,0)
Zyklus 13		
Item 1: Tumorschmerz	6/13 (46,2)	0/13 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	5/13 (38,5)	1/13 (7,7)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	9/13 (69,2)	0/13 (0,0)
Zyklus 25		
Item 1: Tumorschmerz	8/13 (61,5)	0/13 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	6/13 (46,2)	0/13 (0,0)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	9/13 (69,2)	0/13 (0,0)
Zyklus 37		
Item 1: Tumorschmerz	5/9 (55,6)	0/9 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	4/9 (44,4)	0/9 (0,0)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	6/9 (66,7)	0/9 (0,0)
Zyklus 49		
Item 1: Tumorschmerz	4/6 (66,7)	0/6 (0,0)
Item 2: Gesamtschmerz	3/6 (50,0)	0/6 (0,0)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	2/5 (40,0)	0/5 (0,0)
Gesamt		
Item 1: Tumorschmerz	11/15 (73,3)	1/15 (6,7)
Item 2: Gesamtschmerz	10/15 (66,7)	2/15 (13,3)
Item 3: Tumorassoziierte Morbidität	13/15 (86,7)	0/15 (0,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

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

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

Die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des GIC für die Altersgruppe 8–18 Jahre erfolgt in Anhang 4-G.

Quelle: [106]

Im Rahmen der Responderanalysen wurden die Kategorien „viel besser“ und „sehr viel besser“ als eine Verbesserung sowie die Kategorien „viel schlechter“ und „sehr viel schlechter“ als eine Verschlechterung gewertet.

Für den selbstberichteten GIC zeigten sich fast ausschließlich Verbesserungen des Tumorschmerzes, des Gesamtschmerzes sowie der Tumorassoziierten Morbidität im Verlauf der Studie unter der Behandlung mit Selumetinib. Während 80,6 % der Patienten eine solche Verbesserung für den Tumorschmerz, 74,2 % für den Gesamtschmerz und sogar 87,1 % für die Tumorassoziierte Morbidität berichteten, betrug der Anteil mit einer Verschlechterung des Tumorschmerzes und Gesamtschmerzes nur 3,2 %.

In der Alterskategorie fünf Jahre bis sieben Jahre zeigten im elternberichteten GIC 73,3 % (Tumorschmerz), 66,7 % (Gesamtschmerz) und 86,7 % (Tumorassoziierte Morbidität) der Patienten eine Verbesserung im entsprechenden Item. Eine Verschlechterung konnte hingegen nur bei 6,7 % (1/15) der Patienten für das Item Tumorschmerz sowie 13,3 % (2/15) für das Item Gesamtschmerz festgestellt werden.

Zusammenfassend empfanden sowohl die Patienten bei Selbstberichtung als auch auf Basis der elternberichteten Items des GIC deutliche Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes unter der Behandlung mit Selumetinib (vgl. die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des GIC für die Altersgruppe acht Jahre bis 18 Jahre in Anhang 4-G).

Studie D1346C00013

Verteilung der Antwortkategorien

Tabelle 4-187: Ergebnisse für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change (CGIC)“ – Zeitlicher Verlauf der Verteilung der Antwortkategorien aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**						
D1346C00013 Datenschnitt: 23. Dezember 2022	***Safety*-Population N = 12**						
Antwort-kategorien	**Viel besser** n /N* (%)	**Moderat besser** n/N* (%)	**Ein wenig besser** n/N* (%)	**Keine Veränderung** n/N* (%)	**Ein wenig schlechter** n/N*(%)	**Moderat schlechter** n/N* (%)	**Viel schlechter** n/N* (%)
CGIC							
Zyklus 5	3/12 (25,0)	2/12 (16,7)	6/12 (50,0)	1/12 (8,3)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)
Zyklus 9	2/12 (16,7)	3/12 (25,0)	4/12 (33,3)	3/12 (25,0)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)
Zyklus 13	2/12 (16,7)	3/12 (25,0)	4/12 (33,3)	3/12 (25,0)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)
Zyklus 17	2/12 (16,7)	3/12 (25,0)	4/12 (33,3)	3/12 (25,0)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)
Zyklus 21	2/12 (16,7)	3/12 (25,0)	4/12 (33,3)	3/12 (25,0)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)
Zyklus 25	2/12 (16,7)	2/12 (16,7)	6/12 (50,0)	2/12 (16,7)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)	0/12 (0,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [105]

Zur Beurteilung des CGIC führten die Prüfärzte eine umfassende Bewertung der Veränderungen gegenüber Baseline für PN bedingte Morbiditäten (Symptome und/oder Komplikationen) sowie relevante Befunde, einschließlich radiologischer und körperlicher Befunde, bei allen zwölf Patienten durch.

Der Anteil der Patienten, bei denen die Prüfärzte eine Verbesserung („viel besser/moderat besser/ein wenig besser“) hinsichtlich der PN-bezogenen Morbiditäten (Symptom und/oder Komplikationen) im Vergleich zu Baseline feststellten, blieb konstant.

Zu Zyklus 25 zeigten 16,7 % der Patienten eine Verbesserung in der Kategorie „viel besser“ bzw. „moderat besser“. Bei keinem Patienten wurde zu irgendeinem Zeitpunkt der Studie eine Verschlechterung des CGIC festgestellt.

Responderanalysen

Tabelle 4-188: Ergebnisse für den Endpunkt „Clinical Global Impression of Change (CGIC)“ – Responderanalysen aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 Datenschnitt: 23. Dezember 2022	**Verbesserung[a] n/N* (%)**	**Verschlechterung[b] n/N (%)**
Zyklus 5	5/12 (41,7)	0/12 (0,0)
Zyklus 9	5/12 (41,7)	0/12 (0,0)
Zyklus 13	5/12 (41,7)	0/12 (0,0)
Zyklus 17	5/12 (41,7)	0/12 (0,0)
Zyklus 21	5/12 (41,7)	0/12 (0,0)
Zyklus 25	4/12 (33,3)	0/12 (0,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Erreichen der Kategorien „moderat besser“ oder „viel besser“ b: Erreichen der Kategorien „moderat schlechter“ oder „viel schlechter“ Quelle: [105]		

Im Rahmen der Responderanalysen wurden die Kategorien „moderat besser“ und „viel besser“ als eine Verbesserung sowie die Kategorien „moderat schlechter“ und „viel schlechter“ als eine Verschlechterung gewertet.

Zum jeweiligen Zyklus konnten ausschließlich Verbesserungen für den CGIC bei den Patienten beobachtet 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.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Da für den Endpunkt nicht die identischen Instrumente verwendet wurden, war die Durchführung einer Meta-Analyse nicht möglich.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.3 Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.3.1 Endpunkt: PedsQL – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-189: Operationalisierung des Endpunkts „PedsQL“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
	Der PedsQL (Pediatric Quality of Life Inventory, Version 4.0) ist ein validiertes und zuverlässiges Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen ab zwei Jahren [78]. Es handelt sich um eine standardisierte pädiatrische Lebensqualitätsskala, die sowohl generische als auch krankheitsspezifische Module enthält. Sie besteht aus einer 23-teiligen Kernskala der globalen Lebensqualität und ist aus vier multidimensionalen Unterskalen aufgebaut: • physische Funktion • emotionale Funktion • soziale Funktion • schulische Funktion Der Fragebogen besteht aus einer Likert-Skala von 1 bis 4 (1 = beste Funktion: „nie“ bis 4 = schlechteste Funktion: „immer“); die Werte werden anschließend in eine Skala von 1 bis 100 transformiert. Höhere Werte zeigen hierbei eine höhere Lebensqualität an.
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Der Fragebogen liegt in einer Version zum Selbstreport durch die Kinder ab 8 Jahren und in einer Version zur Berichtung durch die Eltern vor. Der selbstberichtete PedsQL wurde in der Studie **SPRINT** von Kindern ab acht Jahren durchgeführt, der elternberichtete PedsQL für Kinder ab zwei Jahren. Der Skalenwert der Unterskalen wurde berechnet als Summe der Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items, um auch fehlende Daten zu berücksichtigen. Wenn jedoch mehr als 50 % der Items in einer Skala fehlten, wurde der Skalenwert nicht berechnet. Die Werte der einzelnen Skalen wurden zusätzlich nicht-transformiert (aber dennoch invers) angegeben. Der Gesamtwert wurde ebenfalls berechnet als die Summe aller Items geteilt durch die Anzahl der beantworteten Items auf allen Skalen. <u>Erhebung</u> Der PedsQL wurde zu Baseline, vor Beginn den Behandlungszyklen fünf, neun, 13 und nachfolgend alle zwölf Zyklen sowie bei Behandlungsende erhoben. <u>Schwellenwert</u> Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung des PedsQL im Vergleich zu Baseline wurde basierend auf der Modulvorlage eine MID von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung und Verschlechterung von mindestens 15 Punkten auf der transformierten Skala dargestellt. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt PedsQL werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline des Gesamtscore sowie der einzelnen Unterskalen (physische Funktion emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung des PedsQL-Gesamtscores mittels MMRM mit 95 %-KI und nominaler p-Wert. Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline

	mittels MMRM. • Responderanalysen: Anzahl der Patienten mit einer Verbesserung und Verschlechtlerung des PedsQL im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline um 15 Punkte auf der transformierten Skala
D1346C00013	Der PedsQL Version 4 wurde in altersspezifischen Versionen entwickelt. In dieser Studie wurden die selbstberichteten Versionen für Patienten im Alter von 5–7 Jahren, 8–12 Jahren und 13–18 Jahren eingesetzt. Die Patienten haben während der gesamten Studie dieselbe Version verwendet, mit der sie bei Baseline begonnen haben. Unter anderem wurden auch die entsprechenden Elternberichteten Versionen einbezogen. Bei Patienten im Alter von 3–4 Jahren wird nur die elternberichtete Version herangezogen. In der Studie **D1346C00013** wurde weiterhin die Akutversione des PedsQL berücksichtigt, für welchen in etwa 5–10 Minuten zum Ausfüllen benötigt werden. Erhebung Der PedsQL wurde zu Baseline und jeweils zum 3., 5., 7., 9., 11., 13., 17., 21., und 25. Behandlungszyklus sowie im Anschluss nach jedem weiteren 6. Behandlungszyklus einschließlich Behandlungsende erhoben. Auswertung Für den Endpunkt PedsQL wird folgende Auswertungen auf Basis der Safety-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Baseline des Gesamtscore sowie der einzelnen Unterskalen (physische Funktion emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI.
D1346C00011	Der PedsQL Version 4 wurde in altersspezifischen Versionen entwickelt. In dieser Studie wurden die selbstberichteten Versionen für Patienten im Alter von fünf bis sieben Jahren, acht bis zwölf Jahren und 13–18 Jahren eingesetzt. Die Patienten haben während der gesamten Studie dieselbe Version verwendet, mit der sie bei Studienbeginn begonnen haben. Unter anderem wurden auch die entsprechenden Elternberichteten Versionen einbezogen. Bei Patienten im Alter von drei bis vier Jahren wird nur die elternberichtete Version herangezogen. In der Studie **D1346C00011** wurde weiterhin die Akutversione des PedsQL berücksichtigt, für welchen in etwa 5–10 Minuten zum Ausfüllen benötigt werden. Erhebung Der Endpunkt PedsQL wurde zu Studienbeginn vor der ersten Selumetinib-Dosis und nachfolgend einmal je Zyklus bis Zyklus vier, alle zwei Zyklen bis Ende Zyklus zwölf, alle vier Zyklen bis zum Ende Zyklus 24 sowie danach alle sechs Zyklen unter Behandlung und bei Behandlungsende erhoben. Auswertung Für den Endpunkt PedsQL wird folgende Auswertungen auf Basis der Safety-Population dargestellt: • Absolute Werte und Veränderung gegenüber Studienbeginn des Gesamtscore sowie der einzelnen Unterskalen (physische Funktion emotionale Funktion, soziale Funktion und schulische Funktion) mit Mittelwert ± s, Median und Spanne, inkl. graphischer Darstellung der mitteleren Veränderung mit 95 %-KI. • Mittlere Veränderung des PedsQL-Gesamtscores mittels MMRM mit 95 %-KI. Grafische Darstellung der Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11, 40, 41]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Studien **SPRINT, D1346C00013 und D1346C00011** handelt es sich um einarmige Studien. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungs¬potenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der PedsQL wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Der PedsQL ist ein valider und etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Da er standardisiert erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Lebensqualität unabhängig vom Studien-design und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Bei der Studie SPRINT sind zudem zu jedem Zeitpunkt (mit Ausnahme von Zyklus drei und fünf) alle Fragen für den selbstberichteten PedsQL von über 70,0 % der Patienten beantwortet worden. Mindestens eine Frage wurde für den selbstberichteten PedsQL von über 95,0 % beantwortet (siehe Tabelle 4-190). Für den elternberichteten PedsQL sind ebenso hohe Rücklaufquoten zu den einzelnen Visiten (z. B. überwiegend über 90 % für die Beantwortung von mindestens einer Frage) zu beobachten (siehe Tabelle 4-191).

Für die Studie D1346C00013 lag die Rücklaufquote bei 100,0 %, basierend auf der Anzahl an Patienten von denen erwartet wurde, dass sie den PedsQL ausfüllen (siehe Tabelle 4-192).

Für die Studie D1346C00011 lag die Rücklaufquote bei 100,0 %, basierend auf der Anzahl an Patienten/Eltern von denen erwartet wurde, dass sie den PedsQL ausfüllen (siehe Tabelle 4-193 und Tabelle 4-194).

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PedsQL wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-190: Rücklaufquoten für „PedsQL – selbstberichtet (8–18 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)[b]**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
PedsQL – selbstberichtet			
Baseline	34	27 (79,4)	33 (97,1)
Zyklus 3	32	21 (65,6)	31 (96,9)
Zyklus 5	32	20 (62,5)	31 (96,9)
Zyklus 9	30	23 (76,7)	29 (96,7)
Zyklus 13	30	24 (80,0)	29 (96,7)
Zyklus 25	23	19 (82,6)	23 (100,0)
Zyklus 37	20	14 (70,0)	19 (95,0)
Zyklus 49	19	15 (78,9)	19 (100,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Patienten mit erwarteter Antwort.

a: Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionsskala nicht auszufüllen.

Quelle: [111]

Tabelle 4-191: Rücklaufquoten für „PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS) N = 16[a]**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)[b]**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
PedsQL – elternberichtet (2–7 Jahre)			
Baseline	16	13 (81,3)	16 (100,0)
Zyklus 3	16	14 (87,5)	16 (100,0)
Zyklus 5	16	9 (56,3)	15 (93,8)
Zyklus 9	15	12 (80,0)	15 (100,0)
Zyklus 13	15	12 (80,0)	15 (100,0)
Zyklus 25	13	10 (76,9)	13 (100,0)
Zyklus 37	10	8 (80,0)	9 (90,0)
Zyklus 49	8	7 (87,5)	7 (87,5)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID		
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Alle Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS) N = 16[a]**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n/N* (%)[b]**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Patienten mit erwarteter Antwort. a: Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionsskala nicht auszufüllen. Die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PedsQL für die Altersgruppe 8–18 Jahre erfolgt in Anhang 4-G. Quelle: [106]			

Tabelle 4-192: Rücklaufquoten für „PedsQL – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID		
D1346C00013 Datenschnitt: 23. Dezember 2022	***Safety*-Population N = 12**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)[b]**	**≥ eine Frage beantwortet, n (%)**
PedsQL – selbstberichtet			
Baseline	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 3	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 5	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 7	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 9	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 13	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 17	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 21	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 25	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Patienten mit erwarteter Antwort. Die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PedsQL erfolgt in Anhang 4-G. Quelle: [105]			

Tabelle 4-193: Rücklaufquoten für den „PedsQL – selbstberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Alle Patienten im Alter von 5–17 Jahren (*Safety*-Population) N = 15**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PedsQL – selbstberichtet			
Baseline	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 1	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 2	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 3	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 4	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 6	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 8	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 10	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 12	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 16	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 20	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 24	14	14 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 30	5	5 (100,0)	5 (100,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Patienten mit erwarteter Antwort.
Quelle: [109]

Tabelle 4-194: Rücklaufquoten für den „PedsQL – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**		
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	**Alle pädiatrischen Patienten (*Safety*-Population)** **N = 16**		
	Erwartete Antworten, N*	**Alle Fragen beantwortet, n (%)**	**Mindestens eine Frage beantwortet, n (%)**
PedsQL – elternberichtet			
Baseline	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 1	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 2	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 3	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 4	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 6	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 8	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 10	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 12	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 16	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 20	16	16 (100,0)	16 (100,0)
Zyklus 24	15	15 (100,0)	15 (100,0)
Zyklus 30	5	5 (100,0)	5 (100,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
*: Patienten mit erwarteter Antwort.
Quelle: [109]

Studie SPRINT

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-195: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ (selbstberichtet: (8–18 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Selbstberichtet** **Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Gesamtscore		
Baseline	33 73,91 ± 20,667 81,82 13,0–96,7	–
Zyklus 3	31 79,75 ± 13,670 81,52 48,9–97,8	31 6,94 ± 15,111 5,43 -20,1–57,8
Zyklus 5	31 77,82 ± 16,129 83,33 42,4–97,8	31 5,01 ± 15,277 4,35 -43,5–37,0
Zyklus 9	31 78,43 ± 16,477 82,61 32,6–97,2	31 5,62 ± 15,592 3,26 -19,9–42,4
Zyklus 13	29 79,56 ± 18,672 84,78 30,4–100,0	29 6,71 ± 17,303 7,61 -24,2–53,3
Zyklus 25	23 84,76 ± 14,374 83,70 34,8–100,0	23 7,47 ± 16,293 6,22 -15,2–43,5

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Selbstberichtet Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	20 86,92 ± 12,001 91,49 51,1–100,0	20 10,09 ± 14,008 7,07 -9,8–38,0
Zyklus 49	19 87,80 ± 12,819 93,48 50,0–100,0	19 8,46 ± 16,478 4,35 -18,5–46,0
Physische Funktionsskala		
Baseline	33 75,45 ± 23,010 84,38 15,6–100,0	–
Zyklus 3	31 78,00 ± 19,185 81,25 12,5–100,0	31 3,73 ± 15,233 3,13 -25,0–40,6
Zyklus 5	31 76,58 ± 20,418 81,25 21,9–100,0	31 2,32 ± 18,230 6,25 -56,3–34,4
Zyklus 9	31 76,84 ± 18,823 84,38 28,1–100,0	31 2,58 ± 18,289 3,13 -37,5–65,6
Zyklus 13	29 80,93 ± 20,852 90,63 21,9–100,0	29 6,71 ± 20,806 6,25 -46,9–68,8
Zyklus 25	23 85,46 ± 14,524 90,63 53,1–100,0	23 7,34 ± 22,956 3,13 -31,3–59,4

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Selbstberichtet Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	20 88,73 ± 13,754 95,09 62,5–100,0	20 10,76 ± 20,313 6,25 -18,8–56,3
Zyklus 49	19 87,27 ± 13,626 90,63 59,4–100,0	19 7,33 ± 21,457 0,00 -15,6–68,8
Emotionale Funktionsskala		
Baseline	33 75,91 ± 22,792 85,00 5,0–100,0	–
Zyklus 3	31 85,65 ± 15,096 90,00 45,0–100,0	31 10,48 ± 21,148 5,00 -25,0–75,0
Zyklus 5	31 80,16 ± 17,582 85,00 40,0–100,0	31 5,00 ± 21,602 0,00 -45,0–65,0
Zyklus 9	31 83,71 ± 17,271 85,00 40,0–100,0	31 8,55 ± 21,455 5,00 -35,0–65,0
Zyklus 13	29 83,28 ± 19,470 90,00 45,0–100,0	29 7,41 ± 26,647 10,00 -35,0–95,0
Zyklus 25	23 85,65 ± 20,299 95,00 25,0–100,0	23 6,30 ± 22,321 10,00 -45,0–65,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Selbstberichtet Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	20 89,75 ± 14,643 97,50 50,0–100,0	20 10,50 ± 17,984 7,50 -30,0–55,0
Zyklus 49	19 90,00 ± 17,873 95,00 35,0–100,0	19 9,21 ± 20,225 5,00 -35,0–55,0
Soziale Funktionsskala		
Baseline	33 75,91 ± 23,401 80,00 0,0–100,0	–
Zyklus 3	30 80,83 ± 17,424 85,00 30,0–100,0	30 6,17 ± 20,328 5,00 -35,0–65,0
Zyklus 5	31 80,97 ± 20,059 85,00 30,0–100,0	31 5,97 ± 15,461 5,00 -35,0–35,0
Zyklus 9	31 79,03 ± 20,713 85,00 25,0–100,0	31 4,03 ± 17,001 5,00 -30,0–35,0
Zyklus 13	29 80,52 ± 25,332 90,00 15,0–100,0	29 5,17 ± 22,815 5,00 -45,0–65,0
Zyklus 25	23 87,39 ± 16,505 90,00 35,0–100,0	23 5,65 ± 15,689 5,00 -25,0–40,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Selbstberichtet Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	20 86,50 ± 16,067 92,50 45,0–100,0	20 4,50 ± 17,083 5,00 -30,0–55,0
Zyklus 49	19 91,32 ± 13,107 100,00 55,0–100,0	19 5,79 ± 14,838 5,00 -20,0–35,0
Schulische Funktionsskala[a]		
Baseline	28 66,25 ± 27,475 75,00 10,0–100,0	–
Zyklus 3	24 73,75 ± 18,252 77,50 35,0–100,0	20 7,25 ± 17,953 2,50 -20,0–45,0
Zyklus 5	21 75,00 ± 21,852 80,00 25,0–100,0	17 5,88 ± 20,709 0,00 -30,0–50,0
Zyklus 9	26 72,69 ± 19,454 80,00 5,0–95,0	23 8,04 ± 22,800 0,00 -40,0–70,0
Zyklus 13	25 70,60 ± 25,549 70,00 0,0–100,0	23 5,00 ± 16,583 5,00 -25,0–45,0
Zyklus 25	19 79,21 ± 23,703 90,00 0,0–100,0	16 6,25 ± 18,394 5,00 -20,0–50,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Selbstberichtet Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS) N = 34**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 37	15 78,00 ± 17,505 80,00 30,0–100,0	13 8,85 ± 12,935 15,00 -15,0–25,0
Zyklus 49	16 81,88 ± 17,405 90,00 30,0–100,0	13 6,15 ± 17,930 10,00 -25,0–35,0
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionsskala nicht auszufüllen. Quelle: [111, 119]		

Tabelle 4-196: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – elternberichtet (3–7 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS) N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Gesamtscore		
Baseline	16 61,03 ± 18,214 63,04 20,7–84,8	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS) N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 3	16 68,26 ± 19,450 65,22 39,1–100,0	16 7,23 ± 16,196 7,61 -21,7–36,1
Zyklus 5	15 68,48 ± 21,284 70,65 25,0–94,4	15 8,17 ± 15,734 9,66 -19,6–45,9
Zyklus 9	16 70,84 ± 18,362 69,44 34,8–95,7	16 9,81 ± 19,993 8,93 -23,9–58,7
Zyklus 13	15 76,42 ± 12,800 77,17 53,3–94,6	15 14,29 ± 18,195 16,30 -14,1–57,6
Zyklus 25	13 71,43 ± 17,648 66,30 34,8–94,6	13 10,02 ± 26,678 14,13 -29,0–68,5
Zyklus 37	9 70,49 ± 15,017 69,57 45,7–95,7	9 11,62 ± 18,097 15,94 -20,3–35,9
Zyklus 49	7 72,83 ± 14,798 65,22 57,6–96,7	7 15,92 ± 27,525 25,00 -25,7–44,6
Physische Funktionsskala		
Baseline	16 57,23 ± 27,141 53,13 21,9–100,0	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS) N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 3	16 69,14 ± 23,905 75,00 18,8–100,0	16 11,91 ± 21,567 10,94 -25,0–43,8
Zyklus 5	15 69,38 ± 28,377 75,00 21,9–100,0	15 11,88 ± 20,121 12,50 -28,1–43,8
Zyklus 9	16 69,73 ± 24,386 70,31 25,0–100,0	16 12,50 ± 25,026 9,38 -21,9–71,9
Zyklus 13	15 75,63 ± 20,017 78,13 18,8–100,0	15 18,13 ± 26,783 12,50 -25,0–65,6
Zyklus 25	13 71,39 ± 30,321 81,25 0,0–100,0	13 15,38 ± 36,027 6,25 -31,3–71,9
Zyklus 37	9 70,14 ± 22,432 68,75 34,4–96,9	9 18,06 ± 24,396 18,75 -25,0–50,0
Zyklus 49	7 72,77 ± 28,851 75,00 15,6–100,0	7 19,20 ± 37,257 9,38 -25,0–65,6
Emotionale Funktionsskala		
Baseline	16 62,19 ± 22,874 62,50 15,0–100,0	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS) N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 3	16 72,50 ± 22,657 67,50 30,0–100,0	16 10,31 ± 19,788 12,50 -35,0–50,0
Zyklus 5	15 70,00 ± 23,528 75,00 30,0–100,0	15 8,67 ± 18,270 5,00 -25,0–50,0
Zyklus 9	16 80,31 ± 21,013 87,50 35,0–100,0	16 18,13 ± 23,656 15,00 -30,0–75,0
Zyklus 13	15 81,00 ± 13,390 80,00 55,0–100,0	15 17,00 ± 18,303 15,00 -10,0–60,0
Zyklus 25	13 74,62 ± 19,415 75,00 40,0–100,0	13 12,69 ± 22,418 0,00 -10,0–70,0
Zyklus 37	9 79,44 ± 16,094 80,00 55,0–100,0	9 16,67 ± 22,638 20,00 -5,0–60,0
Zyklus 49	7 80,00 ± 21,213 90,00 45,0–100,0	7 16,43 ± 21,547 10,00 -5,0–45,0
Soziale Funktionsskala		
Baseline	16 63,13 ± 23,372 65,00 10,0–100,0	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Elternberichtet Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS) N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 3	16 66,88 ± 24,213 65,00 30,0–100,0	16 3,75 ± 21,331 5,00 -40,0–30,0
Zyklus 5	15 66,67 ± 22,573 70,00 15,0–100,0	15 4,67 ± 15,055 0,00 -20,0–35,0
Zyklus 9	16 66,88 ± 24,690 72,50 25,0–100,0	16 3,75 ± 26,300 0,00 -40,0–65,0
Zyklus 13	15 77,33 ± 18,791 80,00 50,0–100,0	15 12,33 ± 23,212 5,00 -20,0–70,0
Zyklus 25	13 69,62 ± 20,152 70,00 35,0–100,0	13 5,38 ± 33,755 -5,00 -40,0–85,0
Zyklus 37	9 65,56 ± 20,983 60,00 35,0–100,0	9 5,00 ± 24,495 5,00 -30,0–45,0
Zyklus 49	7 75,00 ± 15,000 75,00 50,0–95,0	7 21,43,00 ± 37,049 35,00 -50,0–60,0
Schulische Funktionsskala[a]		
Baseline	15 64,00 ± 21,956 70,00 8,3–90,0	–

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS)** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 3	15 63,00 ± 22,345 55,00 30,0–100,0	14 -6,55 ± 18,679 -5,00 -30,0–33,3
Zyklus 5	11 66,21 ± 21,668 70,00 30,0–100,0	10 4,83 ± 25,343 7,50 -40,0–41,7
Zyklus 9	15 66,00 ± 20,986 65,00 33,3–100,0	14 3,21 ± 18,974 10,00 -40,0–25,0
Zyklus 13	14 69,88 ± 18,333 70,00 33,3–95,0	13 5,64 ± 15,628 5,00 -25,0–30,0
Zyklus 25	10 66,00 ± 21,448 67,50 25,0–100,0	10 -2,67 ± 27,869 7,50 -41,7–45,0
Zyklus 37	8 65,00 ± 23,604 62,50 40,0–100,0	7 -0,95 ± 27,502 0,00 -45,0–40,0
Zyklus 49	7 63,57 ± 23,401 65,00 35,0–100,0	6 0,56 ± 32,790 2,50 -35,0–35,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Elternberichtet** **Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS)** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. a: Patienten, die in der vergangenen Woche nicht in der Schule waren (z. B. in den Sommerferien), wurden angewiesen, die Items des Unterskala Schulische Funktionsskala nicht auszufüllen. Die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PedsQL für die Altersgruppe 8–18 Jahre erfolgt in Anhang 4-G. Quelle: [106]		

Insgesamt 34 Patienten konnten aufgrund ihres Alters für den selbstberichteten PedsQL in die Analyse eingeschlossen werden; 16 Patienten für die Analyse des elternberichteten PedsQL in der Altersgruppe von drei bis sieben Jahren.

Bei Baseline war die Verteilung der Gesamtscores sehr heterogen. Für den selbstberichteten PedsQL betrug der mittlere T-Score 73,91 ± 20,667; die Spanne betrug 13,0-96,7. Einige der Kinder hatten somit bei Studieneinschluss eine sehr geringe Lebensqualität. Unter Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich der Gesamtscore bis Zyklus 49 um 8,46 ± 16,478 Punkte.

Auch für den elternberichteten PedsQL war die Verteilung der Werte in den Altersgruppen drei Jahre bis sieben Jahre sehr heterogen, zudem bewerteten die Eltern die Lebensqualität im Durchschnitt etwas niedriger. Der mittlere T-Score bei Baseline betrug 61,03 ± 18,214 (3-7 Jahre); die Spanne betrug 20,7-84,8 (3-7 Jahre). Unter Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich der Gesamtscore bis Zyklus 49 um 15,92 ± 27,525 Punkte (3-7 Jahre; vgl. die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PedsQL für die Altersgruppe acht Jahre bis 18 Jahre in Anhang 4-G).

Die Lebensqualität erhöhte sich insgesamt für die Patienten unter der Behandlung mit Selumetinib.

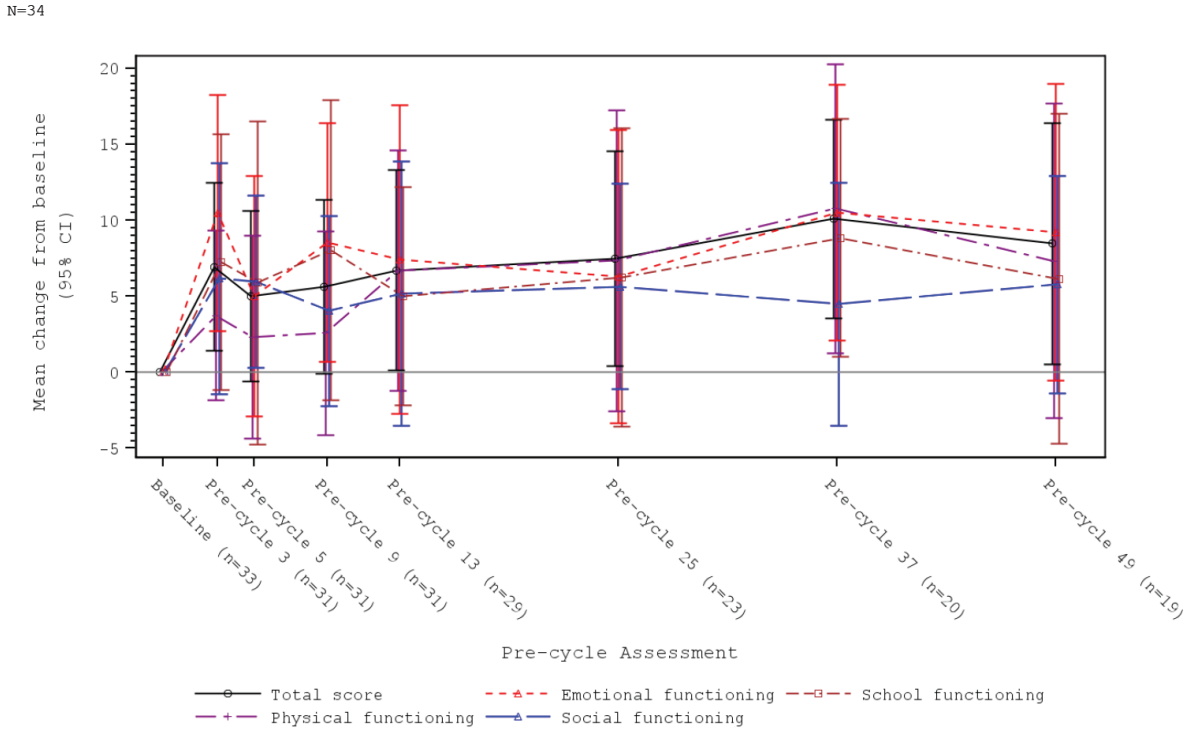


Abbildung 4-127: PedsQL – selbstberichtet (8–18 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

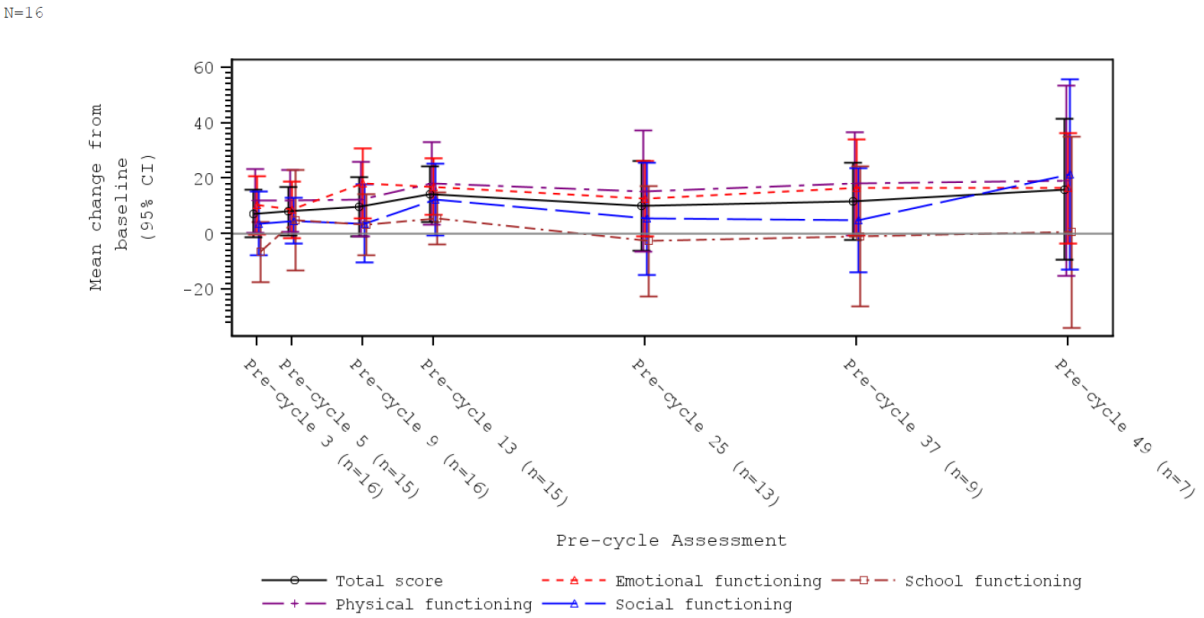


Abbildung 4-128: PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre) – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [106]

MMRM-Analyse

Tabelle 4-197: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – MMRM (selbstberichtet: 8–18 Jahre) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt:** **31. März 2021**	**Patienten im Alter von 8–18 Jahren (FAS)** **N = 34**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PedsQL selbstberichtet					
Zyklus 3	31	5,95	1,822	[2,22; 9,68]	0,003
Zyklus 5	31	4,16	2,121	[-0,19; 8,50]	0,060
Zyklus 9	31	4,77	2,193	[0,28; 9,26]	0,038
Zyklus 13	29	6,17	2,557	[0,93; 11,40]	0,023
Zyklus 25	23	8,67	2,998	[2,41; 14,92]	0,009
Zyklus 37	20	11,23	2,108	[6,81; 15,65]	< 0,001
Zyklus 49	19	12,69	2,805	[6,76; 18,61]	< 0,001

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: [111]

Tabelle 4-198: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – MMRM (elternberichtet: 3–7 Jahre) aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**				
SPRINT Phase-II, Stratum 1 Datenschnitt: 29. Juni 2018	**Alle Patienten im Alter von 3–7 Jahren (FAS) N = 16**				
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**	**p-Wert**
PedsQL elternberichtet (3–7 Jahre) - MMRM					
Zyklus 3	16	0,30	0,135	[0,00; 0,59]	0,049
Zyklus 5	15	0,38	0,159	[0,03; 0,73]	0,038
Zyklus 9	16	0,40	0,172	[0,03; 0,77]	0,038
Zyklus 13	15	0,54	0,150	[0,20; 0,87]	0,005
Zyklus 25	13	0,33	0,216	[-0,15; 0,82]	0,157
Zyklus 37	9	–	–	–	–
Zyklus 49	7	–	–	–	–

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PedsQL für die Altersgruppe 8–18 Jahre erfolgt in Anhang 4-G.

Quelle: [106]

Basierend auf den durchgeführten MMRM-Analysen zeigten sich unterstützend für den Gesamtscore des PedsQL fast ausschließlich statistisch signifikante Verbesserungen in der Lebensqualität, sowohl für den selbstberichteten PedsQL als auch bei für den elternberichteten PedsQL (vgl. die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PedsQL für die Altersgruppe acht Jahre bis 18 Jahre in Anhang 4-G).

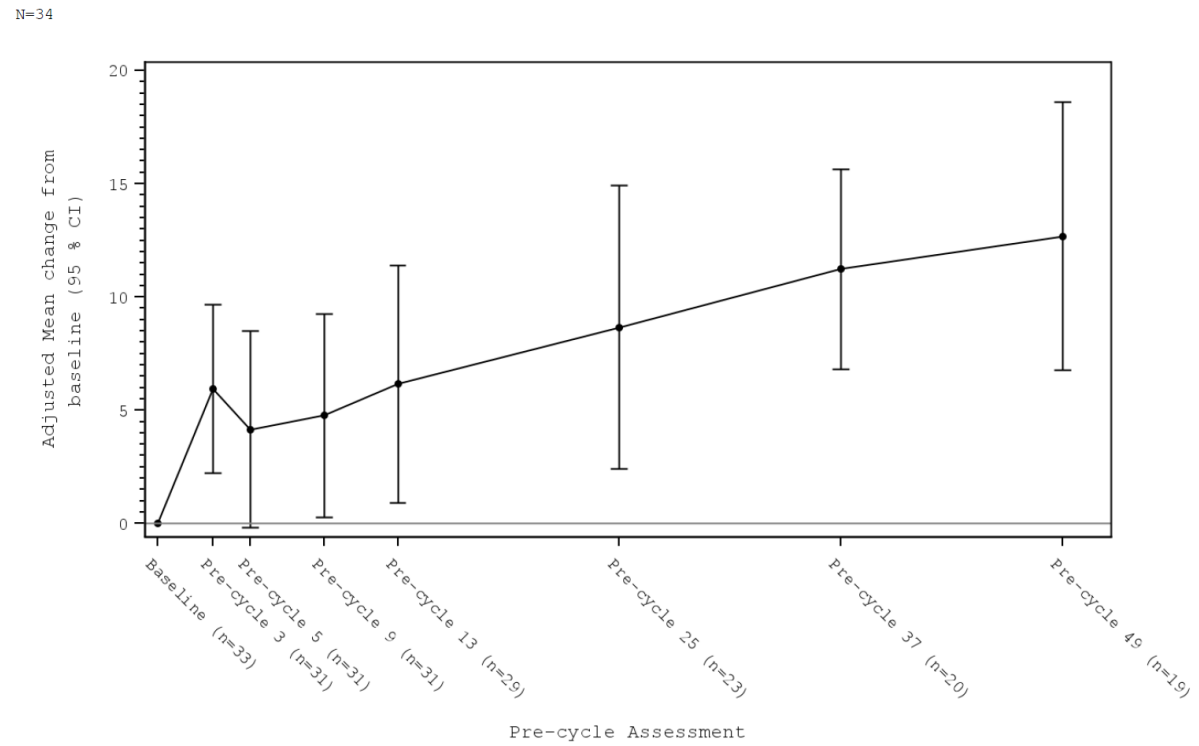


Abbildung 4-129: PedsQL – selbstberichtet (8–18 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [112]

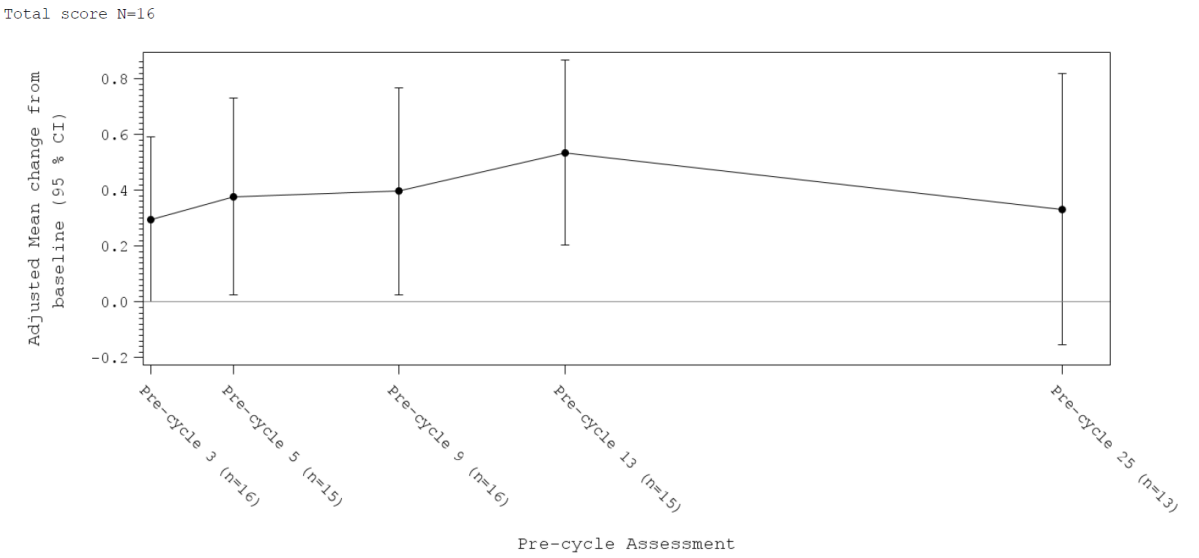


Abbildung 4-130: PedsQL – elternberichtet (3–7 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen
Quelle: [106]

Responderanalysen

Tabelle 4-199: Ergebnisse aus **SPRINT** für „PedsQL“ – selbstberichtet (8–18 Jahre) – Responderanalysen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 15 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 15 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Selbstberichtet		
Zyklus 3		
Gesamtscore	6/31 (19,4) [7,5; 37,5]	1/31 (3,2) [0,1; 16,7]
Physische Funktionsskala	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]	3/31 (9,7) [2,0; 25,8]
Emotionale Funktionsskala	11/31 (35,5) [19,2; 54,6]	2/31 (6,5) [0,8; 21,4]
Soziale Funktionsskala	10/30 (33,3) [17,3; 52,8]	4/30 (13,3) [3,8; 30,7]
Schulische Funktionsskala	7/20 (35,0) [15,4; 59,2]	3/20 (15,0) [3,2; 37,9]
Zyklus 5		
Gesamtscore	6/31 (19,4) [7,5; 37,5]	1/31 (3,2) [0,1; 16,7]
Physische Funktionsskala	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]	5/31 (16,1) [5,5; 33,7]
Emotionale Funktionsskala	10/31 (32,3) [16,7; 51,4]	4/31 (12,9) [3,6; 29,8]
Soziale Funktionsskala	9/31 (29,0) [14,2; 48,0]	2/31 (6,5) [0,8; 21,4]
Schulische Funktionsskala	5/17 (29,4) [10,3; 56,0]	2/17 (11,8) [1,5; 36,4]
Zyklus 9		
Gesamtscore	9/31 (29,0) [14,2; 48,0]	3/31 (9,7) [2,0; 25,8]
Physische Funktionsskala	4/31 (12,9) [3,6; 29,8]	5/31 (16,1) [5,5; 33,7]
Emotionale Funktionsskala	10/31 (32,3) [16,7; 51,4]	4/31 (12,9) [3,6; 29,8]
Soziale Funktionsskala	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]	5/31 (16,1) [5,5; 33,7]
Schulische Funktionsskala	8/23 (34,8) [16,4; 57,3]	1/23 (4,3) [0,1; 21,9]
Zyklus 13		
Gesamtscore	7/29 (24,1) [10,3; 43,5]	4/29 (13,8) [3,9; 31,7]
Physische Funktionsskala	10/29 (34,5) [17,9; 54,3]	4/29 (13,8) [3,9; 31,7]
Emotionale Funktionsskala	11/29 (37,9) [20,7; 57,7]	5/29 (17,2) [5,8; 35,8]
Soziale Funktionsskala	9/29 (31,0) [15,3; 50,8]	5/29 (17,2) [5,8; 35,8]
Schulische Funktionsskala	6/23 (26,1) [10,2; 48,4]	4/23 (17,4) [5,0; 38,8]
Zyklus 25		
Gesamtscore	6/23 (26,1) [10,2; 48,4]	1/23 (4,3) [0,1; 21,9]
Physische Funktionsskala	7/23 (30,4) [13,2; 52,9]	3/23 (13,0) [2,8; 33,6]
Emotionale Funktionsskala	7/23 (30,4) [13,2; 52,9]	3/23 (13,0) [2,8; 33,6]
Soziale Funktionsskala	7/23 (30,4) [13,2; 52,9]	3/23 (13,0) [2,8; 33,6]
Schulische Funktionsskala	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 15 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 15 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 37		
Gesamtscore	6/20 (30,0) [11,9; 54,3]	0/20 (0,0) [0,0; 16,8]
Physische Funktionsskala	6/20 (30,0) [11,9; 54,3]	1/20 (5,0) [0,1; 24,9]
Emotionale Funktionsskala	9/20(45,0) [23,1; 68,5]	1/20 (5,0) [0,1; 24,9]
Soziale Funktionsskala	6/20 (30,0) [11,9; 54,3]	3/20 (15,0) [3,2; 37,9]
Schulische Funktionsskala	7/13 (53,8) [25,1; 80,8]	1/13 (7,7) [0,2; 36,0]
Zyklus 49		
Gesamtscore	4/19 (21,1) [6,1; 45,6]	1/19 (5,3) [0,1; 26,0]
Physische Funktionsskala	5/19 (26,3) [9,1; 51,2]	1/19 (5,3) [0,1; 26,0]
Emotionale Funktionsskala	7/19 (36,8) [16,3; 61,6]	1/19 (5,3) [0,1; 26,0]
Soziale Funktionsskala	7/19 (36,8) [16,3; 61,6]	2/19 (10,5) [1,3; 33,1]
Schulische Funktionsskala	4/13 (30,8) [9,1; 61,4]	2/13 (15,4) [1,9; 45,4]
Zyklus 61		
Gesamtscore	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Physische Funktionsskala	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Emotionale Funktionsskala	2/3 (66,7) [9,4; 99,2]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Soziale Funktionsskala	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]
Schulische Funktionsskala	1/2 (50,0) [n. b.; n. b.]	0/2 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt		
Gesamtscore	13/31 (41,9) [24,5; 60,9]	7/31 (22,6) [9,6; 41,1]
Physische Funktionsskala	13/31 (41,9) [24,5; 60,9]	8/31 (25,8) [11,9; 44,6]
Emotionale Funktionsskala	17/31 (54,8) [36,0; 72,7]	10/31 (32,3) [16,7; 51,4]
Soziale Funktionsskala	17/31 (54,8) [36,0; 72,7]	13/31 (41,9) [24,5; 60,9]
Schulische Funktionsskala	17/27 (63,0) [42,4; 80,6]	10/27 (37,0) [19,4; 57,6]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Quelle: [113, 114]

Tabelle 4-200: Ergebnisse aus **SPRINT** für „PedsQL“ – elternberichtet (3–7 Jahre) – Responderanalysen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	**Verbesserung ≥ 15 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 15 Punkte** **n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Elternberichtet (3–7 Jahre)		
Zyklus 3		
Gesamtscore	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]
Physische Funktionsskala	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]
Emotionale Funktionsskala	8/16 (50,0) [24,7; 75,3]	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]
Soziale Funktionsskala	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]
Schulische Funktionsskala	2/14 (14,3) [1,8; 42,8]	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]
Zyklus 5		
Gesamtscore	4/15 (26,7) [7,8; 55,1]	1/15 (6,7) [0,2; 31,9]
Physische Funktionsskala	6/15 (40,0) [16,3; 67,7]	2/15 (13,3) [1,7; 40,5]
Emotionale Funktionsskala	6/15 (40,0) [16,3; 67,7]	1/15 (6,7) [0,2; 31,9]
Soziale Funktionsskala	5/15 (33,3) [11,8; 61,6]	2/15 (13,3) [1,7; 40,5]
Schulische Funktionsskala	5/10 (50,0) [18,7; 81,3]	2/10 (20,0) [2,5; 55,6]
Zyklus 9		
Gesamtscore	7/16 (43,8) [19,8; 70,1]	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]
Physische Funktionsskala	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]
Emotionale Funktionsskala	9/16 (56,3) [29,9; 80,2]	1/16 (6,3) [0,2; 30,2]
Soziale Funktionsskala	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]	3/16 (18,8) [4,0; 45,6]
Schulische Funktionsskala	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]	3/14 (21,4) [4,7; 50,8]
Zyklus 13		
Gesamtscore	8/15 (53,3) [26,6; 78,7]	0/15 (0,0) [0,0; 21,8]
Physische Funktionsskala	7/15 (46,7) [21,3; 73,4]	1/15 (6,7) [0,2; 31,9]
Emotionale Funktionsskala	9/15 (60,0) [32,3; 83,7]	0/15 (0,0) [0,0; 21,8]
Soziale Funktionsskala	6/15 (40,0) [16,3; 67,7]	1/15 (6,7) [0,2; 31,9]
Schulische Funktionsskala	3/13 (23,1) [5,0; 53,8]	2/13 (15,4) [1,9; 45,4]
Zyklus 25		
Gesamtscore	6/13 (46,2) [19,2; 74,9]	3/13 (23,1) [5,0; 53,8]
Physische Funktionsskala	6/13 (46,2) [19,2; 74,9]	3/13 (23,1) [5,0; 53,8]
Emotionale Funktionsskala	6/13 (46,2) [19,2; 74,9]	0/13 (0,0) [0,0; 24,7]
Soziale Funktionsskala	4/13 (30,8) [9,1; 61,4]	5/13 (38,5) [13,9; 68,4]
Schulische Funktionsskala	3/10 (30,0) [6,7; 65,2]	4/10 (40,0) [12,2; 73,8]

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
SPRINT Phase II, Stratum 1 Datenschnitt: 31. März 2021	**Verbesserung ≥ 15 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**	**Verschlechterung ≥ 15 Punkte n/N* (%[a]) [95 %-KI[b]]**
Zyklus 37		
Gesamtscore	6/9 (66,7) [29,9; 92,5]	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]
Physische Funktionsskala	5/9 (55,6) [21,2; 86,3]	1/9 (11,1) [0,3; 48,2]
Emotionale Funktionsskala	5/9 (55,6) [21,2; 86,3]	0/9 (0,0) [0,0; 33,6]
Soziale Funktionsskala	4/9 (44,4) [13,7; 78,8]	2/9 (22,2) [2,8; 60,0]
Schulische Funktionsskala	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]	2/7 (28,6) [3,7; 71,0]
Zyklus 49		
Gesamtscore	4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Physische Funktionsskala	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Emotionale Funktionsskala	3/7 (42,9) [9,9; 81,6]	0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
Soziale Funktionsskala	5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
Schulische Funktionsskala	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]
Zyklus 61		
Gesamtscore	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
Physische Funktionsskala	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
Emotionale Funktionsskala	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Soziale Funktionsskala	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
Schulische Funktionsskala	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
Gesamt		
Gesamtscore	12/16 (75,0) [47,6; 92,7]	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]
Physische Funktionsskala	10/16 (62,5) [35,4; 84,8]	5/16 (31,3) [11,0; 58,7]
Emotionale Funktionsskala	12/16 (75,0) [47,6; 92,7]	2/16 (12,5) [1,6; 38,3]
Soziale Funktionsskala	10/16 (62,5) [35,4; 84,8]	7/16 (43,8) [19,8; 70,1]
Schulische Funktionsskala	8/15 (53,3) [26,6; 78,7]	9/15 (60,0) [32,3; 83,7]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit einem vorhandenen Wert zu dem jeweiligen Zeitpunkt.

b: Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

Die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PedsQL für die Altersgruppe 8–18 Jahre erfolgt in Anhang 4-G.

Quelle: [114]

Auch in Bezug auf die Responderanalysen zeigen sich sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PedsQL deutliche Verbesserungen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Behandlung mit Selumetinib (vgl. die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PedsQL für die Altersgruppe acht Jahre bis 18 Jahre in Anhang 4-G). Der Anteil mit einer klinischen relevanten Verbesserung überwiegt je Zyklus sowie auch gesamt gegenüber dem Anteil, welcher im Studienverlauf eine Verschlechterung der Lebensqualität berichtet hat.

Studie D1346C00013

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-201: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – selbstberichtet aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Körperliche Funktion		
Baseline (N = 12)	85,94 ± 15,795 89,06 50,0–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	88,28 ± 13,400 92,19 56,3–100,0	2,34 ± 13,333 1,56 -31,3–21,9
Zyklus 5 (N = 12)	89,32 ± 12,533 93,75 56,3–100,0	3,39 ± 15,566 3,13 -31,3–31,3
Zyklus 7 (N = 12)	90,10 ± 11,756 93,75 62,5–100,0	4,17 ± 14,556 0,00 -25,0–34,4
Zyklus 9 (N = 12)	89,06 ± 13,491 93,75 62,5–100,0	3,13 ± 15,309 0,00 -25,0–40,6
Zyklus 11 (N = 12)	92,97 ± 10,071 98,44 75,0–100,0	7,03 ± 13,333 1,56 -12,5–40,6
Zyklus 13 (N = 12)	89,84 ± 10,998 93,75 68,8–100,0	3,91 ± 14,110 0,00 -12,5–43,8
Zyklus 17 (N = 12)	91,67 ± 9,731 95,31 71,9–100,0	5,73 ± 14,341 1,56 -6,3–46,9
Zyklus 21 (N = 12)	94,53 ± 6,268 95,31 81,3–100,0	8,59 ± 14,110 4,69 -6,3–43,8

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25 (N = 12)	90,63 ± 13,589 95,31 53,1–100,0	4,69 ± 11,881 0,00 -15,6–31,3
Emotionale Funktion		
Baseline (N = 12)	88,33 ± 17,233 97,50 50,0–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	93,33 ± 9,614 97,50 70,0–100,0	5,00 ± 9,293 2,50 -5,0–25,0
Zyklus 5 (N = 12)	93,33 ± 11,146 95,00 60,0–100,0	5,00 ± 9,535 0,00 -5,0–25,0
Zyklus 7 (N = 12)	95,83 ± 11,448 100,00 60,0–100,0	7,50 ± 12,523 2,50 -5,0–35,0
Zyklus 9 (N = 12)	94,17 ± 11,448 100,00 60,0–100,0	5,83 ± 9,731 0,00 0,0–30,0
Zyklus 11 (N = 12)	91,25 ± 17,726 100,00 40,0–100,0	2,92 ± 7,525 0,00 -10,0–20,0
Zyklus 13 (N = 12)	92,08 ± 12,695 100,00 60,0–100,0	3,75 ± 10,472 0,00 -15,0–30,0
Zyklus 17 (N = 12)	93,33 ± 14,975 100,00 50,0–100,0	5,00 ± 10,871 0,00 -5,0–35,0
Zyklus 21 (N = 12)	96,67 ± 6,155 100,00 80,0–100,0	8,33 ± 12,851 0,00 0,0–35,0
Zyklus 25 (N = 12)	97,08 ± 6,201 100,00 80,0–100,0	8,75 ± 12,636 2,50 0,0–35,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Soziale Funktion		
Baseline (N = 12)	84,58 ± 23,302 95,00 30,0–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	93,75 ± 10,028 100,00 70,0–100,0	9,17 ± 19,287 0,00 -10,0–55,0
Zyklus 5 (N = 12)	93,33 ± 14,512 100,00 50,0–100,0	8,75 ± 13,505 2,50 0,0–45,0
Zyklus 7 (N = 12)	91,67 ± 12,492 100,00 60,0–100,0	7,08 ± 15,442 5,00 -20,0–40,0
Zyklus 9 (N = 12)	92,50 ± 15,300 100,00 50,0–100,0	7,92 ± 10,104 2,50 0,0–30,0
Zyklus 11 (N = 12)	90,42 ± 19,005 100,00 40,0–100,0	5,83 ± 6,686 5,00 0,0–20,0
Zyklus 13 (N = 12)	92,92 ± 14,841 100,00 50,0–100,0	8,33 ± 10,731 5,00 0,0–35,0
Zyklus 17 (N = 12)	92,92 ± 13,561 100,00 60,0–100,0	8,33 ± 10,299 5,00 0,0–30,0
Zyklus 21 (N = 12)	97,50 ± 3,989 100,00 90,0–100,0	12,92 ± 19,593 5,00 0,0–60,0
Zyklus 25 (N = 12)	97,92 ± 4,981 100,00 85,0–100,0	13,33 ± 22,293 2,50 0,0–70,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Schulische Funktion		
Baseline (N = 12)	82,92 ± 18,148 90,00 45,0–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	89,58 ± 15,145 95,00 50,0–100,0	6,67 ± 16,560 2,50 -10,0–55,0
Zyklus 5 (N = 12)	90,00 ± 16,922 95,00 40,0–100,0	7,08 ± 18,520 2,50 -20,0–50,0
Zyklus 7 (N = 12)	91,25 ± 10,472 95,00 70,0–100,0	8,33 ± 19,109 0,00 -10,0–55,0
Zyklus 9 (N = 12)	92,08 ± 12,695 100,00 60,0–100,0	9,17 ± 18,930 0,00 -5,0–55,0
Zyklus 11 (N = 12)	91,25 ± 14,162 95,00 55,0–100,0	8,33 ± 19,695 5,00 -25,0–55,0
Zyklus 13 (N = 12)	94,17 ± 7,930 97,50 75,0–100,0	11,25 ± 19,203 2,50 -5,0–55,0
Zyklus 17 (N = 12)	91,67 ± 12,309 95,00 60,0–100,0	8,75 ± 17,854 2,50 -5,0–55,0
Zyklus 21 (N = 12)	94,17 ± 11,448 100,00 60,0–100,0	11,25 ± 18,106 5,00 -5,0–55,0
Zyklus 25 (N = 12)	94,58 ± 7,525 97,50 80,0–100,0	11,67 ± 18,133 2,50 -5,0–55,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Gesamtscore		
Baseline (N = 12)	85,51 ± 12,730 87,50 60,9–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	90,85 ± 10,943 91,30 60,9–100,0	5,34 ± 6,835 3,26 -3,3–20,7
Zyklus 5 (N = 12)	91,21 ± 12,940 94,57 52,2–100,0	5,71 ± 8,977 7,07 -8,7–19,6
Zyklus 7 (N = 12)	91,94 ± 10,594 95,65 63,0–100,0	6,43 ± 7,408 6,52 -3,3–19,6
Zyklus 9 (N = 12)	91,58 ± 12,609 96,74 58,7–100,0	6,07 ± 6,740 4,35 -2,2–15,2
Zyklus 11 (N = 12)	91,67 ± 13,744 97,83 58,7–100,0	6,16 ± 6,478 4,35 -2,2–16,3
Zyklus 13 (N = 12)	91,94 ± 9,694 95,65 69,6–100,0	6,43 ± 6,069 7,07 -1,1–16,3
Zyklus 17 (N = 12)	92,30 ± 10,563 97,28 65,2–100,0	6,79 ± 6,306 6,52 -1,1–17,4
Zyklus 21 (N = 12)	95,56 ± 6,243 97,83 78,3–100,0	10,05 ± 8,548 12,50 -1,1–25,0
Zyklus 25 (N = 12)	94,47 ± 5,962 95,65 82,6–100,0	8,97 ± 9,084 9,24 -2,2–26,1

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00013 **Datenschnitt:** **23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** Mittelwert ± s Median Min–Max
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt, Die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PedsQL erfolgt in Anhang 4-G, Quelle: [105]		

Da alle in die Studie **D1346C00013** eingeschlossenen Patienten älter als fünf Jahre waren und demnach der selbstberichtete PedsQL für alle anwendbar war, wurde primär der Gesamtwert des selbstberichteten PedsQL der Kinder und Jugendlichen ausgewertet. Die selbstberichtete PedsQL wurde ab Zyklus drei alle zwei Zyklen und ab Zyklus 13 alle vier Zyklen bewertet und zeigte, basierend auf der positiven mittleren Veränderung des PedsQL-Gesamtwerts im Vergleich zu Baseline, eine konsistente Verbesserung zu allen Zeitpunkten bis einschließlich Zyklus 25 (siehe Abbildung 4-131). Die mittlere Veränderung gegenüber Baseline betrug 8,97 ± 9,084 für den Gesamtwert an Zyklus 25.

Auch auf Basis des elternberichteten PedsQL zeigte sich eine positive mittlere Veränderung über den Studienverlauf (vgl. die Darstellung der elternberichteten Auswertungen des PedsQL in Anhang 4-G). Insgesamt verbesserte sich die selbstbewertete und von den Eltern bewertete Lebensqualität im Laufe der Zeit, gemessen an der mittleren Veränderung des PedsQL-Gesamtwertes. Die Verbesserung blieb bis einschließlich Zyklus 25 erhalten.

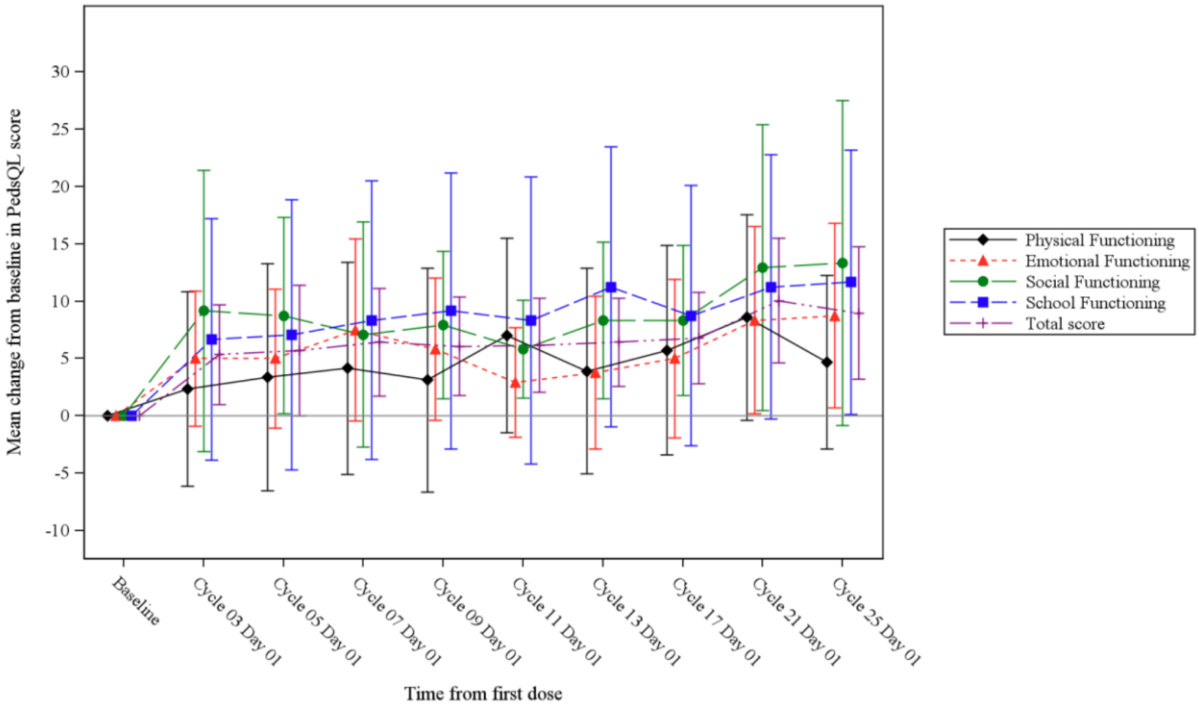


Abbildung 4-131: PedsQL – selbstberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen
Quelle: [105]

Studie D1346C00011

Veränderung gegenüber der Baseline

Tabelle 4-202: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ (selbstberichtet) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **Patienten im Alter von 5–17 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Gesamtscore		
Baseline	15 83,26 ± 11,332 85,87 59,8–95,7	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **Patienten im Alter von 5–17 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 1	15 86,96 ± 9,122 88,04 69,6–98,9	15 3,70 ± 5,447 3,26 -6,5–13,0
Zyklus 2	15 87,75 ± 11,329 89,13 56,5–97,8	15 4,49 ± 8,112 3,26 -6,5–19,6
Zyklus 3	15 89,78 ± 10,294 92,39 64,1–100,0	15 6,52 ± 10,221 5,43 -19,6–21,7
Zyklus 4	15 93,41 ± 9,015 95,65 72,8–100,0	15 10,14 ± 7,791 9,78 -4,3–23,9
Zyklus 6	15 92,97 ± 6,724 93,48 78,3–100,0	15 9,71 ± 9,061 7,61 -4,3–23,9
Zyklus 8	15 93,99 ± 4,627 94,57 84,8–100,0	15 10,72 ± 8,655 10,87 -3,3–26,1
Zyklus 10	15 95,58 ± 7,180 97,83 75,0–100,0	15 12,32 ± 8,089 10,87 2,2–23,9
Zyklus 12	15 96,30 ± 5,675 98,91 83,7–100,0	15 13,04 ± 8,569 13,04 -3,3–23,9

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **Patienten im Alter von 5–17 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 16	15 95,58 ± 6,656 97,83 79,3–100,0	15 12,32 ± 7,638 13,04 1,1–23,9
Zyklus 20	15 96,23 ± 5,178 97,83 80,4–100,0	15 12,97 ±9,172 13,04 0,0–26,1
Zyklus 24	14 95,42 6,648 97,83 78,3–100,0	14 12,81 7,978 12,50 2,2–23,9
Zyklus 30	5 88,26 ± 15,128 97,83 70,7–100,0	5 7,83 ± 4,824 5,43 3,3–13,0
Physische Funktionsskala		
Baseline	15 81,88 ± 17,407 84,38 34,4–100,0	–
Zyklus 1	15 84,38 ± 12,331 87,50 53,1–100,0	15 2,50 ± 9,088 0,00 -12,5–18,8
Zyklus 2	15 86,25 ± 13,508 87,50 50,0–100,0	15 4,38 ± 11,561 6,25 -25,0–18,8
Zyklus 3	15 88,96 ± 13,146 93,75 53,1–100,0	15 7,08 ± 12,072 9,38 -25,0–25,0

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **Patienten im Alter von 5–17 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 4	15 90,42 ± 15,285 100,00 46,9–100,0	15 8,54 ± 11,898 9,38 -21,9–31,3
Zyklus 6	15 90,83 ± 10,529 93,75 62,5–100,0	15 8,96 ± 11,134 6,25 -6,3–31,3
Zyklus 8	15 90,42 ± 11,109 93,75 65,6–100,0	15 8,54 ± 11,419 6,25 -6,3–31,3
Zyklus 10	15 92,50 ± 11,130 93,75 59,4–100,0	15 10,63 ± 11,067 9,38 -3,1–31,3
Zyklus 12	15 94,17 ± 11,321 100,00 62,5–100,0	15 12,29 ± 11,601 9,38 -3,1–31,3
Zyklus 16	15 92,08 ± 14,934 100,0 50,0–100,0	15 10,21 ± 9,773 6,25 -3,1–31,3

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **Patienten im Alter von 5–17 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 20	15 92,71 ± 12,141 96,88 56,3–100,0	15 10,83 ± 11,744 9,38 -6,3–34,4
Zyklus 24	14 93,75 ± 11,757 100,00 62,5–100,0	14 13,17 ± 11,111 12,50 -6,3–31,3
Zyklus 30	5 83,13 ± 21,718 96,88 59,4–100,0	5 8,75 ± 12,382 9,38 -6,3–25,0
Emotionale Funktionsskala		
Baseline	15 89,7 ± 13,56 95,0 60–100	–
Zyklus 1	15 89,7 ± 11,57 90,0 60–100	15 0,0 ± 10,35 0,0 -20–20
Zyklus 2	15 90,0 ± 15,81 100,0 55–100	15 0,3 ± 13,82 0,0 -30–30
Zyklus 3	15 91,0 ± 10,72 95,0 75–100	15 1,3 ± 10,93 0,0 -25–20
Zyklus 4	15 96,0 ± 6,04 100,0 80–100	15 6,3 ± 8,76 0,0 0–25

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **Patienten im Alter von 5–17 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 6	15 95,0 ± 7,32 100,0 80–100	15 5,3 ± 10,93 0,0 -5–30
Zyklus 8	15 96,7 ± 6,99 100,0 75–100	15 7,0 ± 11,46 0,0 -10–30
Zyklus 10	15 97,7 ± 6,51 100,0 75–100	15 8,0 ± 10,49 0,0 0–30
Zyklus 12	15 98,3 ± 4,50 100,0 85–100	15 8,7 ± 11,57 5,0 0–40
Zyklus 16	15 98,0 ± 4,14 100,0 90–100	15 8,3 ± 11,44 5,0 0–40
Zyklus 20	15 97,7 ± 3,72 100,0 90–100	15 8,0 ± 12,79 0,0 -5–40
Zyklus 24	14 96,1 ± 6,26 100,0 80–100	14 7,1 ± 13,69 0,0 -5–40
Zyklus 30	5 89,0 ± 15,17 100,0 70–100	5 1,0 ± 10,84 0,0 -15–15

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **Patienten im Alter von 5–17 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Soziale Funktionsskala		
Baseline	15 86,7 ± 12,20 90,0 60–100	–
Zyklus 1	15 86,3 ± 13,16 90,0 55–100	15 -0,3 ± 6,67 0,0 -10–10
Zyklus 2	15 89,0 ± 14,66 90,0 45–100	15 2,3 ± 10,83 0,0 -15–30
Zyklus 3	15 90,3 ± 13,95 95,0 55–100	15 3,7 ± 11,25 5,0 -25–20
Zyklus 4	15 93,0 ± 10,82 100,0 70–100	15 6,3 ± 10,26 5,0 -10–30
Zyklus 6	15 93,7 ± 6,94 95,0 80–100	15 7,0 ± 10,82 0,0 -10–25
Zyklus 8	15 97,3 ± 3,72 100,0 90–100	15 10,7 ± 11,00 10,0 -5–30
Zyklus 10	15 97,3 ± 7,29 100,0 75–100	15 10,7 ± 9,23 10,0 0–30

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **Patienten im Alter von 5–17 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 12	15 96,3 ± 9,54 100,0 65–100	15 9,7 ± 10,43 10,0 -5–30
Zyklus 16	15 96,7 ± 8,38 100,0 70–100	15 10,0 ± 10,00 10,0 -5–30
Zyklus 20	15 99,0 ± 3,87 100,0 85–100	15 12,3 ± 10,33 10,0 0–30
Zyklus 24	14 95,7 ± 9,38 100,0 70–100	14 8,9 ± 9,64 10,0 0–30
Zyklus 30	5 90,0 ± 14,14 100,0 70–100	5 6,0 ± 8,94 0,0 0–20
Schulische Funktionsskala		
Baseline	15 75,7 ± 12,37 75,0 50–100	–
Zyklus 1	15 89,0 ± 10,39 90,0 70–100	15 13,3 ± 13,71 15,0 -25–30
Zyklus 2	15 86,7 ± 9,19 90,0 70–100	15 11,0 ± 14,42 5,0 -10–40

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **Patienten im Alter von 5–17 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 3	15 89,3 ± 11,47 90,0 60–100	15 13,7 ± 15,98 10,0 -10–40
Zyklus 4	15 96,0 ± 7,37 100,0 75–100	15 20,3 ± 13,82 20,0 0–50
Zyklus 6	15 93,7 ± 10,77 100,0 60–100	15 18,0 ± 15,33 20,0 -10–40
Zyklus 8	15 93,7 ± 10,08 100,0 70–100	15 18,0 ± 16,23 20,0 0–50
Zyklus 10	15 96,7 ± 7,94 100,0 75–100	15 21,0 ± 12,71 20,0 0–50
Zyklus 12	15 97,7 ± 4,17 100,0 90–100	15 22,0 ± 12,93 20,0 -5–50
Zyklus 16	15 97,7 ± 5,63 100,0 80–100	15 22,0 ± 13,07 20,0 0–50
Zyklus 20	15 97,7 ± 4,58 100,0 85–100	15 22,0 ± 13,47 20,0 0–50

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Selbstberichtet** **Patienten im Alter von 5–17 Jahren** **N = 15**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 24	14 97,1 ± 5,79 100,0 80–100	14 21,8 ± 12,50 20,0 0–40
Zyklus 30	5 94,0 ± 6,52 95,0 85–100	5 15,0 ± 8,66 20,0 0–20
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. *: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein. Quelle: [109]		

Tabelle 4-203: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – elternberichtet (3–18 Jahre) – Veränderung gegenüber Baseline aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Elternberichtet** **Patienten im Alter von 3–18 Jahren** **N = 16**	
	Absoluter Wert **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline** **(transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Gesamtscore		
Baseline	16 69,70 ± 15,677 70,11 47,8–92,4	–

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Elternberichtet** **Patienten im Alter von 3–18 Jahren** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 1	16 83,43 ± 17,201 89,21 51,1–100,0	16 13,74 ± 16,763 13,59 -20,7–45,7
Zyklus 2	16 86,88 ± 15,608 96,74 53,3–100,0	16 17,18 ± 15,522 12,47 -2,2–46,7
Zyklus 3	16 89,06 ± 10,953 92,93 68,5–100,0	16 19,36 ± 16,696 13,59 -6,5–44,6
Zyklus 4	16 92,46 ± 12,516 97,28 55,4–100,0	16 22,76 ± 16,225 14,70 3,3–48,9
Zyklus 6	16 91,50 ± 12,763 97,72 57,6–100,0	16 21,80 ± 16,243 16,85 -3,3–52,2
Zyklus 8	16 88,92 ± 14,169 96,20 62,0–100,0	16 19,22 ± 19,416 14,13 -14,1–47,8

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Elternberichtet Patienten im Alter von 3–18 Jahren N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 10	16 92,18 ± 12,082 97,77 54,3–100,0	16 22,48 ± 17,509 16,30 2,2–50,0
Zyklus 12	16 92,51 ± 14,930 98,91 50,0–100,0	16 22,82 ± 18,754 16,85 -8,7–51,1
Zyklus 16	16 96,33 ± 8,539 100,00 67,4–100,0	16 26,63 ± 15,084 22,28 7,6–50,0
Zyklus 20	16 94,70 ± 9,458 98,37 68,5–100,0	16 25,00 ± 16,139 16,30 4,3–52,2
Zyklus 24	15 93,99 ± 10,853 97,83 67,4–100,0	15 25,15 ± 16,725 16,30 7,6–52,2
Zyklus 30	5 84,13 ± 21,350 97,83 54,3–100,0	5 15,22 ± 10,340 17,39 2,2–29,3
Physische Funktionsskala		
Baseline	16 67,97 ± 22,808 68,75 28,1–100,0	–
Zyklus 1	16 78,32 ± 26,306 92,19 37,5–100,0	16 10,35 ± 27,593 7,81 -31,3–65,6

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Elternberichtet** **Patienten im Alter von 3–18 Jahren** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 2	16 83,98 ± 23,158 95,31 25,0–100,0	16 16,02 ± 25,640 7,81 -18,8–68,8
Zyklus 3	16 87,30 ± 15,872 95,31 43,8–100,0	16 19,34 ± 23,887 12,50 -21,9–62,5
Zyklus 4	16 89,65 ± 20,499 98,44 28,1–100,0	16 21,68 ± 23,675 17,19 -12,5–65,6
Zyklus 6	16 87,11 ± 19,891 95,31 34,4–100,0	16 19,14 ± 24,814 17,19 -37,5–59,4
Zyklus 8	16 86,52 ± 19,952 96,88 46,9–100,0	16 18,55 ± 28,171 15,63 -37,5–68,8
Zyklus 10	16 90,23 ± 20,788 100,00 21,9–100,0	16 22,27 ± 25,384 12,50 -15,6–68,8
Zyklus 12	16 91,60 ± 17,887 100,00 31,3–100,0	16 23,63 ± 24,869 17,19 -12,5–68,8
Zyklus 16	16 94,14 ± 14,563 100,00 43,8–100,0	16 26,17 ± 21,886 17,19 0,0–71,9

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Elternberichtet Patienten im Alter von 3–18 Jahren N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 20	16 92,58 ± 17,112 100,00 34,4–100,0	16 24,61 ± 22,444 15,63 -3,1–71,9
Zyklus 24	15 92,50 ± 16,570 100,00 43,8–100,0	15 25,42 ± 22,899 15,63 0,0–65,6
Zyklus 30	5 80,00 ± 26,202 93,75 40,6–100,0	5 11,88 ± 9,217 12,50 3,1–25,0
Emotionale Funktionsskala		
Baseline	16 73,8 ± 17,27 72,5 50–100	–
Zyklus 1	16 89,1 ± 13,57 95,0 60–100	16 15,3 ± 15,54 12,5 -10–40
Zyklus 2	16 91,6 ± 11,93 97,5 60–100	16 17,8 ± 14,02 15,0 0–45
Zyklus 3	16 91,6 ± 12,34 95,0 60–100	16 17,8 ± 19,32 17,5 -25–45
Zyklus 4	16 95,3 ± 10,24 100,0 60–100	16 21,6 ± 17,20 20,0 0–50

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Elternberichtet** **Patienten im Alter von 3–18 Jahren** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 6	16 94,7 ± 11,61 100,0 60–100	16 20,9 ± 16,55 17,5 0–50
Zyklus 8	16 94,4 ± 11,95 100,0 60–100	16 20,6 ± 15,69 17,5 0–45
Zyklus 10	16 97,8 ± 4,82 100,0 85–100	16 24,1 ± 16,66 27,5 0–45
Zyklus 12	16 95,3 ± 13,10 100,0 50–100	16 21,6 ± 18,23 20,0 -10–50
Zyklus 16	16 98,4 ± 4,37 100,0 85–100	16 24,7 ± 16,98 27,5 0–50
Zyklus 20	16 98,1 ± 4,43 100,0 85–100	16 24,4 ± 16,11 27,5 0–50
Zyklus 24	15 93,7 ± 11,87 100,0 55–100	15 20,7 ± 18,79 25,0 0–50
Zyklus 30	5 87,0 ± 17,89 100,0 65–100	5 18,0 ± 12,55 15,0 10–40

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Elternberichtet** **Patienten im Alter von 3–18 Jahren** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Soziale Funktionsskala		
Baseline	16 75,3 ± 19,01 75,00 45–100	–
Zyklus 1	16 84,7 ± 18,57 92,5 45–100	16 9,4 ± 18,96 12,5 -30–40
Zyklus 2	16 87,8 ± 17,70 100,0 45–100	16 12,5 ± 16,63 10,0 -20–40
Zyklus 3	16 90,6 ± 14,13 97,5 60–100	16 15,3 ± 19,53 15,0 -25–45
Zyklus 4	16 93,1 ± 16,11 100,0 40–100	16 17,8 ± 17,51 15,0 -5–55
Zyklus 6	16 92,8 ± 14,60 100,0 50–100	16 17,5 ± 16,43 12,5 0–55
Zyklus 8	16 86,9 ± 17,78 97,5 50–100	16 11,6 ± 21,27 7,5 -30–45
Zyklus 10	16 92,8 ± 15,49 100,0 45–100	16 17,5 ± 17,03 12,5 -5–50

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Elternberichtet Patienten im Alter von 3–18 Jahren N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 12	16 89,4 ± 22,20 100,0 30–100	16 14,1 ± 21,54 10,0 -30–50
Zyklus 16	16 95,6 ± 11,09 100,0 65–100	16 20,3 ± 15,54 17,5 0–50
Zyklus 20	16 93,4 ± 14,23 100,0 60–100	16 18,1 ± 18,61 12,5 -15–55
Zyklus 24	15 94,3 ± 14,13 100,0 55–100	15 19,7 ± 17,57 10,0 -5–55
Zyklus 30	5 82,0 ± 25,64 100,0 45–100	5 7,0 ± 10,95 0,0 0–25
Schulische Funktionsskala		
Baseline	16 62,71 ± 19,021 65,00 35,0–95,0	–
Zyklus 1	16 84,79 ± 20,565 93,33 40,0–100,0	16 22,08 ± 20,803 20,00 -5,0–60,0
Zyklus 2	16 85,94 ± 16,147 90,00 40,0–100,0	16 23,23 ± 19,182 18,33 0,0–60,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 **Datenschnitt:** **15. August 2023**	**Elternberichtet** **Patienten im Alter von 3–18 Jahren** **N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 3	16 87,81 ± 13,034 90,00 50,0–100,0	16 25,10 ± 22,464 25,00 -5,0–60,0
Zyklus 4	16 93,44 ± 9,784 97,50 65,0–100,0	16 30,73 ± 20,566 25,00 0,0–65,0
Zyklus 6	16 93,65 ± 6,864 95,00 80,0–100,0	16 30,94 ± 22,673 35,00 0,0–65,0
Zyklus 8	16 89,38 ± 15,152 95,00 50,0–100,0	16 26,67 ± 24,083 20,00 -10,0–65,0
Zyklus 10	16 89,06 ± 15,408 97,50 50,0–100,0	16 26,35 ± 24,139 15,83 0,0–65,0
Zyklus 12	16 94,38 ± 10,782 100,00 70,0–100,0	16 31,67 ± 21,422 32,50 -10,0–65,0
Zyklus 16	16 98,44 ± 4,366 100,00 85,0–100,0	16 35,73 ± 21,178 35,00 0,0–65,0
Zyklus 20	16 95,94 ± 8,606 100,00 70,0–100,0	16 33,23 ± 22,340 35,00 -10,0–65,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID	
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Elternberichtet Patienten im Alter von 3–18 Jahren N = 16**	
	Absoluter Wert (transformierte Skala) N* Mittelwert ± s Median Min–Max	**Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)** N* Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 24	15 96,33 ± 6,114 100,00 80,0–100,0	15 34,78 ± 20,547 30,00 5,0–65,0
Zyklus 30	5 90,00 ± 13,693 100,00 75,0–100,0	5 26,00 ± 24,341 25,00 -5,0–50,0

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: Anzahl der in die Analyse mit eingeschlossenen Patienten. Patienten mit vorhandenen Werten bei der jeweiligen Visite gingen in die Analyse mit ein.

Quelle: [109]

Die Wirkung von Selumetinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde für die pädiatrische Kohorte mit dem PedsQL bewertet.

Bei Studienbeginn lagen die transformierten Mittelwerte, mit Ausnahme der schulischen Funktionsskala (Mittelwert bei Studienbeginn: 75,7 Punkte) für den selbstberichteten PedsQL für jede Subskala und den Gesamtscore bei über 81 Punkten. Die von den Eltern berichteten transformierten Mittelwerte für jede Subskala und den Gesamtscore waren im Allgemeinen niedriger als die selbstberichteten Werte und reichten von 62,71 Punkten (schulische Funktionsskala) bis 75,3 Punkte (soziale Funktionsskala).

Der selbstberichtete PedsQL-Gesamtwert und die Werte zu den Subskalen zeigten in den ersten vier Zyklen einen Trend zur kontinuierlichen Verbesserung. Die Verbesserung des Gesamtwertes und der Subskalen blieb von Zyklus vier bis Zyklus 24 erhalten. Der von den Eltern angegebene PedsQL-Gesamtwert und die Werte der Subskalen zeigten ebenfalls einen Trend zur kontinuierlichen Verbesserung in den ersten vier Zyklen. Die Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert bleibt bis Zyklus 30 bestehen.

Folglich erhöhte sich die Lebensqualität für die Patienten unter der Behandlung mit Selumetinib.

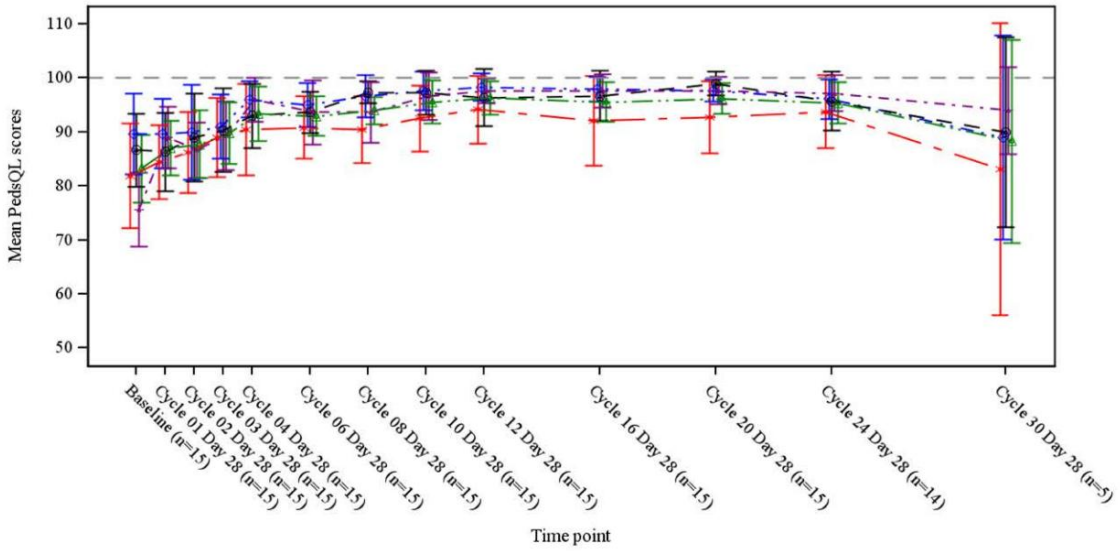


Abbildung 4-132: PedsQL – selbstberichtet – Absolute Werte im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

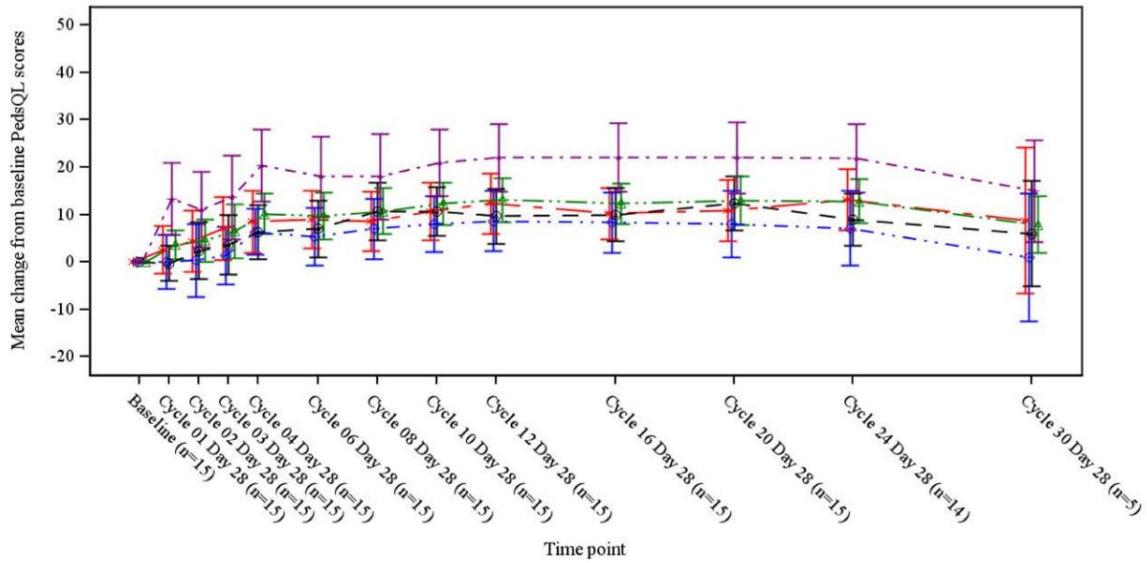


Abbildung 4-133: PedsQL – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

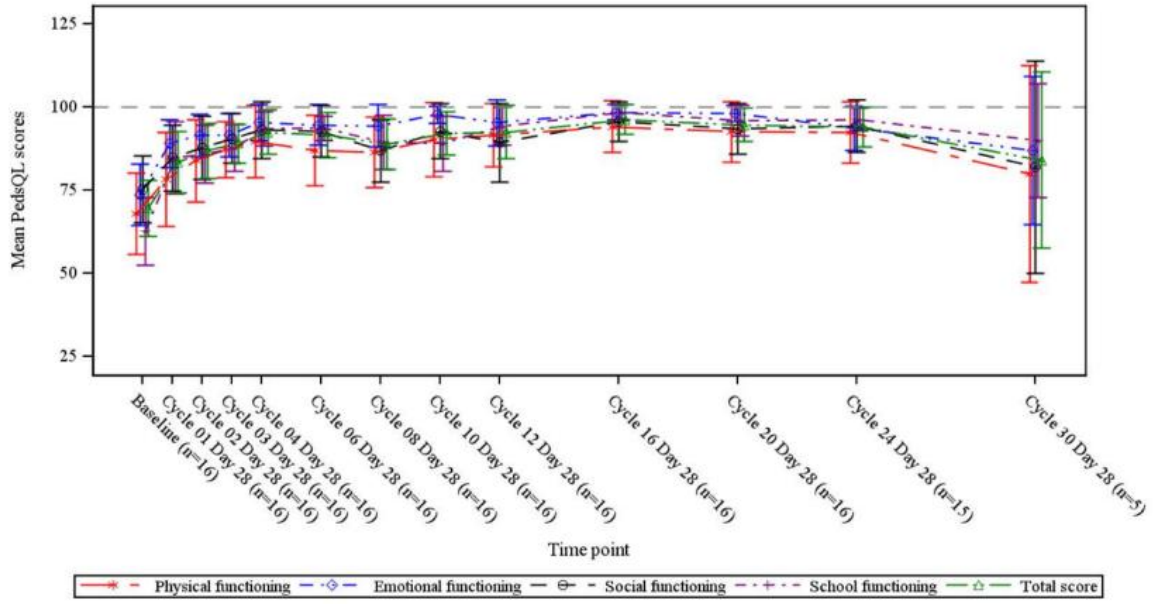


Abbildung 4-134: PedsQL – elternberichtet – Absolute Werte im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

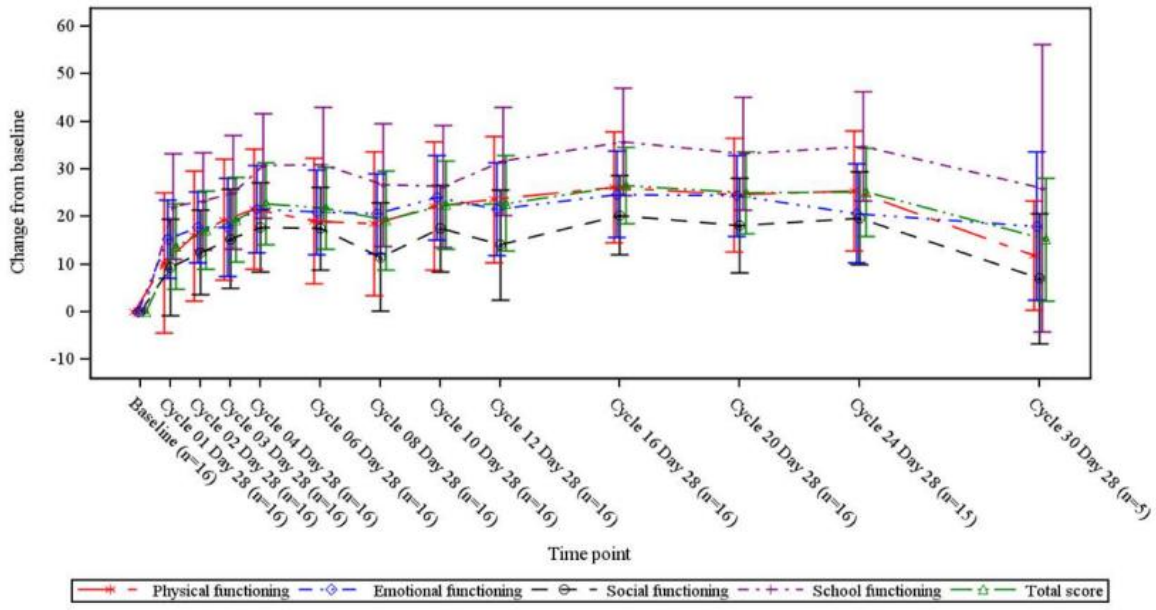


Abbildung 4-135: PedsQL – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

MMRM-Analyse

Tabelle 4-204: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – MMRM (selbstberichtet) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**			
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Alle Patienten im Alter von 5–17 Jahren N = 15**			
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**
PedsQL Gesamtscore – selbstberichtet				
Zyklus 1	15	3,7	1,47	[0,8; 6,7]
Zyklus 2	15	4,5	1,47	[1,6; 7,4]
Zyklus 3	15	6,6	1,47	[3,6; 9,5]
Zyklus 4	15	10,2	1,47	[7,2; 13,1]
Zyklus 6	15	9,7	1,47	[6,8; 12,7]
Zyklus 8	15	10,8	1,47	[7,8; 13,7]
Zyklus 10	15	12,3	1,47	[9,4; 15,3]
Zyklus 12	15	13,1	1,47	[10,1; 16,0]
Zyklus 16	15	12,3	1,47	[9,4; 15,3]
Zyklus 20	15	13,0	1,47	[10,1; 15,9]
Zyklus 24	14	12,4	1,51	[9.4; 15,4]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: [109]

Tabelle 4-205: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – MMRM (elternberichtet) aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**			
D1346C00011 Datenschnitt: 15. August 2023	**Alle Patienten N = 16**			
	N*	**adjustierter Mittelwert der Veränderung gegenüber Baseline**	**SE**	**[95 %-KI]**
PedsQL Gesamtscore – elternberichtet				
Zyklus 1	16	13,8	3,17	[7,4; 20,2]
Zyklus 2	16	17,2	3,17	[10,9; 23,6]
Zyklus 3	16	19,4	3,17	[13,0; 25,8]
Zyklus 4	16	22,8	3,17	[16,4; 29,2]
Zyklus 6	16	21,8	3,17	[15,5; 28,2]
Zyklus 8	16	19,3	3,17	[12,9; 25,7]
Zyklus 10	16	22,5	3,17	[16,2; 28,9]
Zyklus 12	16	22,9	3,17	[16,5; 29,3]
Zyklus 16	16	26,7	3,17	[20,3; 33,1]
Zyklus 20	16	25,1	3,17	[18,7; 31,4]
Zyklus 24	15	24,0	3,22	[17,5; 30,5]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*: In die Analyse eingeschlossene Patienten. Die Analyse wird bis zu dem Zyklus, zu dem noch für mindestens 10 Patienten beobachtete Werte vorliegen, durchgeführt.

Quelle: [109]

Die MMRM-Analyse zeigte ebenfalls einen Trend zur Verbesserung sowohl der selbst- als auch der elternberichteten PedsQL-Gesamtwerte. In den Zyklen vier, acht und zwölf betrug die mittlere Veränderung der transformierten Gesamtwerte für die Selbsteinschätzung 10,2, 10,8 bzw. 13,1 Punkte und die mittlere Veränderung der transformierten Gesamtwerte für die Elterneinschätzung 22,8, 19,3 bzw. 22,9 Punkte. Diese Ergebnisse verdeutlichen die Wirkung von Selumetinib auf die Verbesserung der allgemeinen Lebensqualität der Patienten.

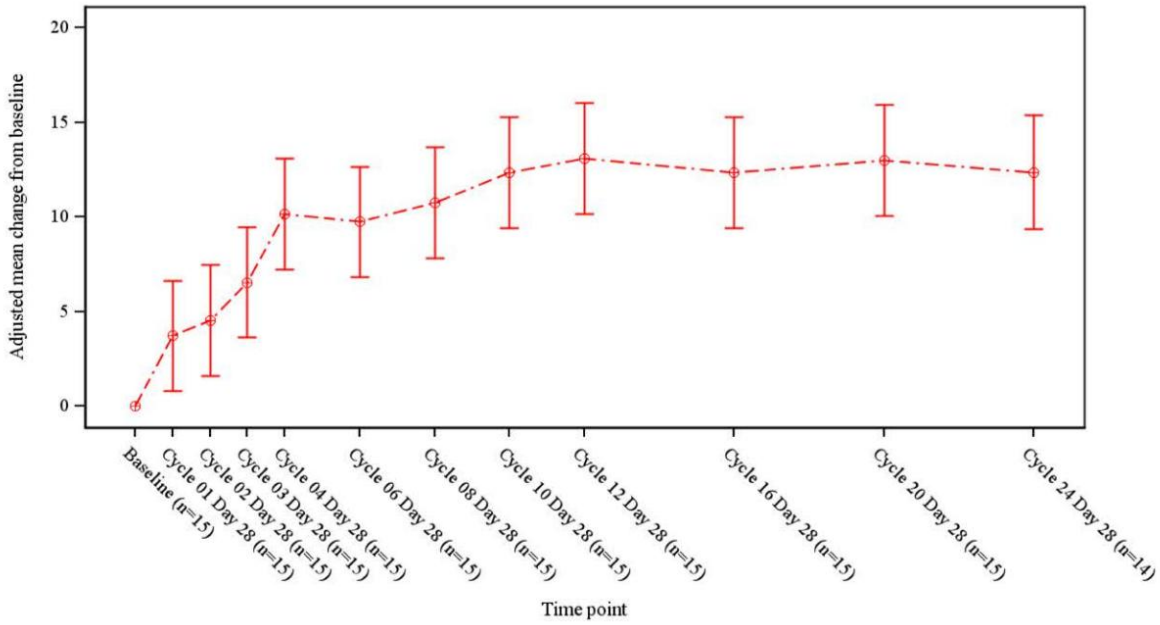


Abbildung 4-136: PedsQL – selbstberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

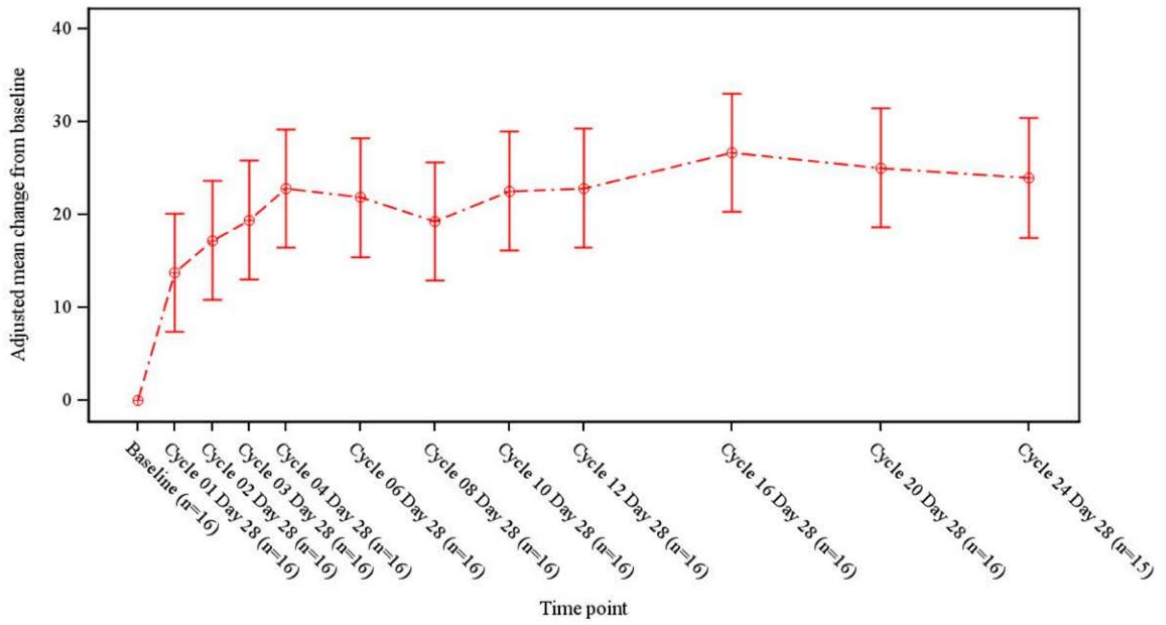


Abbildung 4-137: PedsQL – elternberichtet – Veränderung gegenüber Baseline berechnet mittels MMRM aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen
Quelle: [109]

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

Auf eine Metaanalyse wurde verzichtet, da die einarmigen Studien jeweils eigenständige Erkenntnisse liefern, die im jeweiligen Kontext bewertet wurden. Zudem ist die Teilnehmerzahl in den einzelnen Studien gering, was die Aussagekraft einer aggregierten Analyse einschränken würde. Stattdessen wurde eine qualitative Gegenüberstellung gewählt, um Wirksamkeit und Sicherheit differenziert und nachvollziehbar darzustellen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.4 Endpunktkategorie: Sicherheit – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.4.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-206: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINT (Phase-II, Stratum 1)	Es wurden alle UE erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 21.0 (Phase II, Stratum 1, 1. Datenschnitt, 29. Juni 2018 und 2. Datenschnitt, 29. März 2019) oder Version 24.0 (Phase II, Stratum 1, 3. Datenschnitt, 31. März 2021) und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI CTCAE Version 4.0. Die Beschreibungen und Bewertungsskalen der überarbeiteten NCI CTCAE Version 5.0, werden ausschließlich für die Meldung von SUE verwendet. Ein UE gilt als SUE, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: • Tod • Ein lebensbedrohliches UE • Ein UE, das zu einer stationären Aufnahme oder zur Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts um ≥ 24 Stunden führt • Eine anhaltende oder erhebliche Behinderung bzw. eine wesentliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, alltägliche Lebensverrichtungen auszuführen • Eine angeborene Anomalie bzw. ein Geburtsfehler • Medizinisch bedeutsame Ereignisse (Important Medical Events, IME), die nicht zwangsläufig zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder eine Hospitalisierung erfordern, können nach ärztlichem Ermessen dennoch als schwerwiegend eingestuft werden, wenn sie den Patienten gefährden oder eine medizinische oder chirurgische Intervention notwendig machen, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern. <u>UE, die nicht mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen</u> Ereignisse, die im eCRF als „definitiv“, „potenziell“ und „wahrscheinlich“ mit der Erkrankung in Zusammenhang stehend berichtet wurden, wurden in der Analyse nicht mit einbezogen. Die Darstellung der UE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt: • Jegliche UE • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • SUE • Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE • Dosisreduktionen aufgrund UE • Therapieunterbrechungen aufgrund UE • Jegliche UE ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen • Schwere UE vom CTCAE Grad ≥ 3 ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen • SUE ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen

	• UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv) • AESI (deskriptiv, siehe Anhang 4-G) Erhebung UE wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Selumetinib erhoben. Auswertung Für den Endpunkt UE werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der Safety-Population, welche dem FAS entspricht, dargestellt. Sensitivitätsanalyse Es wurde eine Sensitivitätsanalyse der UE durchgeführt, in der ausschließlich Ereignisse gewertet wurden, die nicht unmittelbar mit einer Krankheitsprogression in Verbindung standen.
D1346C00013	Es wurden alle UE erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 24.0 (1. Datenschnitt, 16. Juni 2021) oder Version 24.1 (2. Datenschnitt, 08. Dezember 2021) oder Version 25.1 (Finaler Datenschnitt, 23. Dezember 2022) und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI CTCAE Version 5.0. Ein UE gilt als SUE, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: • Tod • Ein lebensbedrohliches UE • Ein UE, das zu einer stationären Aufnahme oder zur Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts führt • Eine anhaltende oder erhebliche Behinderung bzw. eine wesentliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, alltägliche Lebensverrichtungen auszuführen • Eine angeborene Anomalie bzw. ein Geburtsfehler • Medizinisch bedeutsame Ereignisse, die den Patienten gefährden oder eine medizinische Behandlung notwendig machen, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern. Die Darstellung der UE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt: • Jegliche UE • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • SUE • Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE • Dosisreduktionen aufgrund UE • Therapieunterbrechungen aufgrund UE

	• UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv) • AESI (deskriptiv, siehe Anhang 4-G) <u>Erhebung</u> UE wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Selumetinib erhoben. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt UE werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population, welche dem FAS entspricht, dargestellt.
D1346C00011	Es wurden alle UE erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 24.1 (Interim Datenschnitt, 30. Januar 2022) oder Version 25.0 (Primärer Datenschnitt, 16. August 2022) oder Version 26.0 (Finaler Datenschnitt, 15. August 2023) und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI CTCAE Version 5.0. Ein UE gilt als SUE, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: • Tod • Ein lebensbedrohliches UE • Ein UE, das zu einer stationären Aufnahme oder zur Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts führt • Eine anhaltende oder erhebliche Behinderung bzw. eine wesentliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, alltägliche Lebensverrichtungen auszuführen • Eine angeborene Anomalie bzw. ein Geburtsfehler • Medizinisch bedeutsame Ereignisse, die den Patienten gefährden oder eine medizinische Behandlung notwendig machen, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern. Die Darstellung der UE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt: • Jegliche UE • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • SUE • Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE • Dosisreduktionen aufgrund UE • Therapieunterbrechungen aufgrund UE • UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei

	mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv) • AESI (deskriptiv, siehe Anhang 4-G) <u>Erhebung</u> UE wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Selumetinib erhoben. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt UE werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population, welche dem FAS entspricht, dargestellt.
D1346C00015	Es wurden alle UE erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 24.1 (1. Datenschnitt, 06. April 2022) oder Version 25.1 (Finaler Datenschnitt, 24. April 2023) und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI CTCAE Version 5.0. Ein UE gilt als SUE, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: • Tod • Ein lebensbedrohliches UE • Ein UE, das zu einer stationären Aufnahme oder zur Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts führt • Eine anhaltende oder erhebliche Behinderung bzw. eine wesentliche Beeinträchtigung • Eine angeborene Anomalie bzw. ein Geburtsfehler • Medizinisch bedeutsame Ereignisse, die den Patienten gefährden oder eine medizinische Behandlung notwendig machen, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern. Die Darstellung der UE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt: • Jegliche UE • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) • SUE • Abbruch der Studienmedikation aufgrund UE • Dosisreduktionen aufgrund UE • Therapieunterbrechungen aufgrund UE • UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv)

	• AESI (deskriptiv, siehe Anhang 4-G) Erhebung UE wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Selumetinib erhoben. Auswertung Für den Endpunkt UE werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population für die Behandlungsphasen 1 und 2 dargestellt.
SPRINKLE	Es wurden alle UE erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 26.1 oder aktueller und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI CTCAE Version 5.0. Ein UE gilt als SUE, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: • Tod • Ein lebensbedrohliches UE • Ein UE, das zu einer stationären Aufnahme oder zur Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthalts führt • Eine anhaltende oder erhebliche Behinderung bzw. eine wesentliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, alltägliche Lebensverrichtungen auszuführen • Eine angeborene Anomalie bzw. ein Geburtsfehler • Medizinisch bedeutsame Ereignisse, die den Patienten gefährden oder eine medizinische Behandlung notwendig machen, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern. Die Darstellung der UE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt: • Jegliche UE • SUE • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE • Dosisreduktion aufgrund von UE • Therapieunterbrechungen aufgrund von UE • UE differenziert nach Schweregrad o Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) o UE CTCAE Grad 3 o UE CTCAE Grad 4 o UE CTCAE Grad 5 • UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv) • AESI (deskriptiv, siehe Anhang 4-G) Erhebung UE wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der

	Einnahme der letzten Dosis Selumetinib erhoben. Auswertung Für den Endpunkt UE werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population dargestellt.
ESR-17-12847	Es wurden alle UE erfasst, die ab dem Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie auftraten. Die Einstufung des Schweregrads erfolgte anhand der NCI CTCAE Version 4.0. Ein UE gilt als SUE, wenn es eines der folgenden Kriterien erfüllt: • Tod • Ein lebensbedrohliches UE • Ein UE, das zu einer stationären Aufnahme oder zur Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltens führt • Eine anhaltende oder erhebliche Behinderung bzw. eine wesentliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, alltägliche Lebensverrichtungen auszuführen • Eine angeborene Anomalie bzw. ein Geburtsfehler • Medizinisch bedeutsame Ereignisse, die den Patienten gefährden oder eine medizinische Intervention notwendig machen, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern. Erhebung UE wurden ab dem Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Selumetinib erhoben. Auswertung Für den Endpunkt UE werden die Anzahl an Ereignissen deskriptiv dargestellt.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [11, 34, 36, 38-41]	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Bei den Studien **SPRINT, D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847** handelt es sich um einarmige Studien. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO hat eine Einstufung des Verzerrungspotenzials für einarmige Studien auf Studienebene nicht zu erfolgen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand des Analyse-Sets ausgewertet (siehe Tabelle 4-48). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI-CTCAE-Kriterien. Demnach erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Studie SPRINT

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-207: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Jegliche UE	49/50 (98,0)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	34/50 (68,0)
SUE	15/50 (30,0)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	6/50 (12,0)
Dosisreduktionen aufgrund von UE	16/50 (32,0)
Therapieunterbrechungen aufgrund von UE	43/50 (86,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [113]	

In der Studie **SPRINT** trat zum Datenschnitt vom 31.03.2021 bei 98,0 % (49/50) der Patienten unter Behandlung mit Selumetinib im Verlauf der Studie mindestens ein UE auf. Ein schweres UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 erlitten 68,0 % (34/50) der Studienpopulation und 30,0 % (15/50) der Patienten wiesen ebenfalls ein SUE auf.

Eine Dosisreduktion aufgrund von UE war bei 32,0 % (16/50) bzw. eine Therapie-unterbrechung bei 86,0 % (43/50) der Patienten im Verlauf der Studie notwendig. Die Therapie konnte überwiegend fortgesetzt werden, sodass nur sechs Patienten (12,0 %) Selumetinib aufgrund eines UE absetzen mussten.

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse ohne Ereignisse die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen

Tabelle 4-208: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen (Sensitivitätsanalyse)“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse – ohne Ereignisse, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Jegliche UE	49/50 (98,0)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	31/50 (62,0)
SUE	11/50 (22,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [113]	

Bei Betrachtung der UE ohne die Einbeziehung von Ereignissen, die mit einer Krankheitsprogression in Zusammenhang stehen, blieb der Anteil an Patienten mit mindestens einem UE konstant (98,0 %). Hinsichtlich der schweren UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 trat bei drei (31/50; 62,0 %) bzw. bei den SUE bei vier (11/50; 22,0 %) Patienten weniger ein entsprechendes UE auf, da diese mit einer Krankheitsprogression in Verbindung standen.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-209: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten n/N (%)**
Jegliche UE	49/50 (98,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**42/50 (84,0)**
Zellulitis	5/50 (10,0)
Konjunktivitis	6/50 (12,0)
Follikulitis	5/50 (10,0)
Otitis media	15/50 (30,0)
Paronychie	28/50 (56,0)
Pharyngitis	9/50 (18,0)
Pharyngitis durch Streptokokken	7/50 (14,0)
Pneumonie	5/50 (10,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten n/N (%)**
Sinusitis	7/50 (14,0)
Hautinfektion	9/50 (18,0)
Infektion der oberen Atemwege	13/50 (26,0)
Harnwegsinfektion	5/50 (10,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasien (einschließlich Zysten und Polypen)	**7/50 (14,0)**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**29/50 (58,0)**
Anämie	27/50 (54,0)
Erkrankungen des Immunsystems	**6/50 (12,0)**
Überempfindlichkeit	6/50 (12,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**48/50 (96,0)**
Appetit vermindert	13/50 (26,0)
Dehydratation	8/50 (16,0)
Hyperglykämie	15/50 (30,0)
Hyperkaliämie	12/50 (24,0)
Hypermagnesiämie	6/50 (12,0)
Hypernatriämie	10/50 (20,0)
Hypalbuminämie	26/50 (52,0)
Hypokalzämie	15/50 (30,0)
Hypoglykämie	16/50 (32,0)
Hypokaliämie	15/50 (30,0)
Hypomagnesiämie	5/50 (10,0)
Hyponatriämie	11/50 (22,0)
Hypophosphatämie	9/50 (18,0)
Psychiatrische Erkrankungen	**25/50 (50,0)**
Angst	7/50 (14,0)
Schlaflosigkeit	12/50 (24,0)
Reizbarkeit	5/50 (10,0)
Erkrankungen des Nervensystems	**36/50 (72,0)**
Schwindelgefühl	15/50 (30,0)
Kopfschmerzen	28/50 (56,0)
Augenerkrankungen	**22/50 (44,0)**
Augenschmerzen	5/50 (10,0)
Tränensekretion verstärkt	8/50 (16,0)
Verschwommenes sehen	7/50 (14,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	**15/50 (30,0)**
Ohrschmerzen	7/50 (14,0)
Herzerkrankungen	**13/50 (26,0)**
Sinustachykardie	11/50 (22,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten n/N (%)**
Gefäßerkrankungen	**17/50 (34,0)**
Hypertonie	10/50 (20,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**41/50 (82,0)**
Husten	23/50 (46,0)
Epistaxis	16/50 (32,0)
Nasenverstopfung	20/50 (40,0)
Schmerzen im Oropharynx	26/50 (52,0)
Allergische Rhinitis	17/50 (34,0)
Rhinorrhö	7/50 (14,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**49/50 (98,0)**
Bauch aufgetrieben	5/50 (10,0)
Abdominalschmerz	25/50 (50,0)
Schmerzen Oberbauch	21/50 (42,0)
Obstipation	21/50 (42,0)
Zahnkaries	5/50 (10,0)
Diarrhö	37/50 (74,0)
Übelkeit	36/50 (72,0)
Schmerzen im Mund	5/50 (10,0)
Stomatitis	26/50 (52,0)
Erbrechen	43/50 (86,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**49/50 (98,0)**
Alopezie	12/50 (24,0)
Dermatitis akneiform	28/50 (56,0)
Trockene Haut	34/50 (68,0)
Ekzem	14/50 (28,0)
Änderungen der Haarfarbe	12/50 (24,0)
Schmerzen der Haut	5/50 (10,0)
Pruritus	26/50 (52,0)
Ausschlag makulo-papulös	25/50 (50,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	**39/50 (78,0)**
Arthralgie	11/50 (22,0)
Rückenschmerzen	11/50 (22,0)
Nackenschmerzen	9/50 (18,0)
Schmerz in einer Extremität	18/50 (36,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**31/50 (62,0)**
Hämaturie	15/50 (30,0)
Proteinurie	14/50 (28,0)
Harninkontinenz	9/50 (18,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**44/50 (88,0)**

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten n/N (%)**
Ermüdung	28/50 (56,0)
Grippeähnliche Erkrankung	16/50 (32,0)
Lokalisiertes Ödem	9/50 (18,0)
Ödem peripher	9/50 (18,0)
Schmerz	11/50[a] (22,0)
Fieber	31/50 (62,0)
Untersuchungen	**49/50 (98,0)**
Alaninaminotransferase erhöht	19/50 (38,0)
Amylase erhöht	10/50 (20,0)
Aspartataminotransferase erhöht	23/50 (46,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	12/50 (24,0)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	39/50 (78,0)
Kreatinin im Blut erhöht	17/50 (34,0)
Auswurffraktion verkleinert	13/50 (26,0)
Hämoglobin erhöht	13/50 (26,0)
Lipase erhöht	16/50 (32,0)
Lymphozytenzahl erniedrigt	15/50 (30,0)
Lymphozytenzahl erhöht	13/50 (26,0)
Neutrophilenzahl erniedrigt	19/50 (38,0)
Thrombozytenzahl vermindert	6/50 (12,0)
Gewicht erhöht	5/50 (10,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	11/50 (22,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**29/50 (58,0)**
Sturz	14/50 (28,0)
Frakturen	11/50 (22,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Zum vorherigen Datenschnitt wurden 15 Ereignisse eines Schmerzes berichtet. Durch die Verwendung der MedDRA-Version 24.0 anstatt 21.0 werden vier dieser Ereignisse nun anders kodiert, dass zum gegenwärtigen Datenschnitt nur noch 11 Ereignisse eines Schmerzes berichtet wurden.

Quelle: [113]

In der Studie **SPRINT** kamen bei den Patienten mit mindestens einem UE unter Selumetinib u. a. am häufigsten Ereignisse (> 70 %) der SOC der Infektionen und parasitären Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, der Haut und des Unterhautgewebes, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Untersuchungen vor.

Die am häufigsten unter Selumetinib beobachteten Ereignisse zum Datenschnitt vom 31. März 2021 traten in den PT Paronychie (56,0 %), Anämie (54,0 %), Hypalbuminämie (52,0 %), Schmerzen im Oropharynx (52,0 %), Abdominalschmerz (50,0 %), Diarrhö (74,0 %), Übelkeit (72,0 %), Stomatitis (52,0 %), Erbrechen (86,0 %), Dermatitis akneiform (56,0 %), trockene Haut (68,0 %), Pruritus (52,0 %), Ausschlag makulo-papulös (50,0 %), Ermüdung (56,0 %), Fieber (62,0 %) und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (78,0 %) auf.

Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Tabelle 4-210: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
Schwere UE gemaäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten)	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Jegliche schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	34/50 (68,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Paronychie	**10/50 (20,0)** 4/50 (8,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**3/50 (6,0)**
Erkrankungen des Nervensystems Synkope	**4/50 (8,0)** 3/50 (6,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Hypoxie	**4/50 (8,0)** 4/50 (8,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Diarrhö Erbrechen	**13/50 (26,0)** 8/50 (16,0) 4/50 (8,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Dermatitis akneiform	**6/50 (12,0)** 3/50 (6,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Fieber	**4/50 (8,0)** 4/50 (8,0)
Untersuchungen Kreatinphosphokinase im Blut erhöht Gewicht erhöht	**12/50 (24,0)** 3/50 (6,0) 4/50 (8,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Frakturen	**4/50 (8,0)** 3/50 (6,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [113]	

Hinsichtlich der schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3), traten bei den Patienten in der Studie **SPRINT** Ereignisse in den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Stoffwechsel- und

Ernährungsstörungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Untersuchungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen auf.

Zum vorliegenden Datenschnitt haben die Patienten unter der Behandlung mit Selumetinib schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) u. a. in den PT Paronychie (8,0 %), Hypoxie (8,0 %), Diarrhö (16,0 %), Erbrechen (8,0 %), Fieber (8,0 %) und Gewicht erhöht (8,0 %) erfahren.

SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-211: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
SUE nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten)	**Anzahl Patienten n (%)**
Jegliche SUE	15/50 (30,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6/50 (12,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4/50 (8,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3/50 (6,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [113]	

Bezüglich der SUE wurde nur bei den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (12,0 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (8,0 %) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (6,0 %) der Schwellenwert von 5 % erreicht. Kein PT erreichte die Häufigkeit zur Überschreitung des definierten Schwellenwertes.

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

In der nachfolgenden Tabelle 4-212 sind alle UE auf Ebene der PT und SOC gelistet, die beim Datenschnitt vom 31. März 2021 zum Abbruch der Studienmedikation geführt haben.

Tabelle 4-212: Ergebnisse für den Endpunkt „Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT“ aus der Studie **SPRINT** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINT **Phase II, Stratum 1** **Datenschnitt: 31. März 2021**	***Safety*-Population** **N = 50**
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT	**Anzahl Patienten n (%)**
Jegliche Therapieabbrüche aufgrund von UE	6/50 (12,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Paronychie	**1/50 (2,0)** 1/50 (2,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) Neurofibrosarkom	**1/50 (2,0)** 1/50 (2,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Diarrhö	**1/50 (2,0)** 1/50 (2,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes Hautulkus	**1/50 (2,0)** 1/50 (2,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Akute Nierenschädigung	**1/50 (2,0)** 1/50 (2,0)
Untersuchungen Kreatinin im Blut erhöht Gewicht erhöht	**2/50 (4,0)** 1/50 (2,0) 1/50 (2,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [113]	

AESI

Die Ergebnisse zu den AESI waren im Wesentlichen konsistent zu den oben beschriebenen Ergebnissen zu UE nach SOC/PT. Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse zu AESI ergänzend im Anhang 4-G dargestellt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.2).

Studie D1346C00013

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-213: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Jegliche UE	12/12 (100,0)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	2/12 (16,7)
SUE	1/12 (8,3)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0/12 (0,0)
Dosisreduktionen aufgrund von UE	4/12 (33,3)
Therapieunterbrechungen aufgrund von UE	4/12 (33,3)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [105]	

In der Studie **D1346C00013** ist bei allen Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Nur zwei Patienten (16,7 %) erlitten jeweils ein schweres (CTCAE Grad ≥ 3) unerwünschtes Ereignis (CTCAE Grad ≥ 3), und ein Patient (8,3 %) ein SUE.

Eine Dosisreduktion aufgrund von UE war bei 33,3 % (4/12) sowie eine Therapieunterbrechung bei 33,3 % (5/12) der Patienten im Verlauf der Studie notwendig. Alle Patienten konnten die Therapie fortsetzen. Kein Patient brach die Behandlung mit Selumetinib aufgrund eines UE ab.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-214: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten n/N (%)**
Jegliche UE	12/12 (100,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**10/12 (83,3)**
COVID-19	4/12 (33,3)
Impetigo	3/12 (25,0)
Paronychie	6/12 (50,0)
Infektion der oberen Atemwege	2/12 (16,7)

Studie	Selumetinib 25 mg/m² BID
D1346C00013 **Datenschnitt: 23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten n/N (%)**
Erkrankungen des Nervensystems	**4/12 (33,3)**
Kopfschmerzen	4/12 (33,3)
Augenerkrankungen	**4/12 (33,3)**
Konjunktivitis allergisch	2/12 (16,7)
Periorbitales Ödem	2/12 (16,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**3/12 (25,0)**
Epistaxis	2/12 (16,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**11/12 (91,7)**
Abdominalschmerz	3/12 (25,0)
Cheilitis	3/12 (25,0)
Diarrhö	5/12 (41,7)
Übelkeit	3/12 (25,0)
Stomatitis	4/12 (33,3)
Erbrechen	4/12 (33,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**12/12 (100,0)**
Alopezie	3/12 (25,0)
Dermatitis akneiform	6/12 (50,0)
Trockene Haut	3/12 (25,0)
Ekzem	7/12 (58,3)
Pruritus	3/12 (25,0)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	**2/12 (16,7)**
Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust	**2/12 (16,7)**
Unregelmäßige Menstruation	2/12 (16,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**8/12 (66,7)**
Reaktion an der Injektionsstelle	2/12 (16,7)
Unwohlsein	2/12 (16,7)
Fieber	5/12 (41,7)
Untersuchungen	**5/12 (41,7)**
Alaninaminotransferase erhöht	2/12 (16,7)
Aspartataminotransferase erhöht	3/12 (25,0)
Auswurffraktion verkleinert	2/12 (16,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**6/12 (50,0)**
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [105]	

In der Studie **D1346C00013** waren bei den Patienten UE mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % unter Selumetinib aus den SOC der Infektionen und parasitären Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des

Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes, Erkrankungen des Reproduktionssystems und der Brust, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, Untersuchungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen betroffen.

Die am häufigsten unter Selumetinib beobachteten Ereignisse zum Datenschnitt waren die PT Ekzem (58,3 %), Paronychie (50,0 %), Dermatitis akneiform (50,0 %), Diarrhö (41,7 %), Fieber (41,7 %), COVID-19 (33,3 %), Kopfschmerzen (33,3 %) und Stomatitis (33,3 %), Erbrechen (33,3 %).

Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Tabelle 4-215: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**
Schwere UE gemaäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten)	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Jegliche schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	2/12 (16,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Paronychie	**1/12 (8,3)** 1/12 (8,3)
Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes Skoliose	**1/12 (8,3)** 1/12 (8,3)
Untersuchungen Alaninaminotransferase erhöht Aspartataminotransferase erhöht	**1/12 (8,3)** 1/12 (8,3) 1/12 (8,3)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [105]	

Schwere UE nach CTCAE Grad ≥ 3 wurden bei zwei Patienten beobachtet. Die Patienten wiesen eine Paronychie aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen, eine Skoliose aus der SOC Erkrankungen des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes sowie eine erhöhte Alaninaminotransferase- und Aspartataminotransferase aus der SOC Untersuchungen auf.

SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-216: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00013** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00013 **Datenschnitt: 23. Dezember 2022**	***Safety*-Population** **N = 12**
SUE nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten)	**Anzahl Patienten n (%)**
Jegliche SUE	1/12 (8,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Paronychie	**1/12 (8,3)** **1/12 (8,3)**
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [105]	

Hinsichtlich der SUE trat bei nur einem Patienten in der Studie **D1346C00013** ein Ereignis auf. Dieses konnte in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen dem PT einer Paronychie zugeordnet werden.

AESI

Die Ergebnisse zu den AESI waren im Wesentlichen konsistent zu den oben beschriebenen Ergebnissen zu UE nach SOC/PT. Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse zu AESI ergänzend im Anhang 4-G dargestellt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.2).

Studie D1346C00011

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-217: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Jegliche UE	16/16 (100,0)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	3/16 (18,8)
SUE	3/16 (18,8)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0/16 (0,0)
Dosisreduktionen aufgrund von UE	0/16 (0,0)
Therapieunterbrechungen aufgrund von UE	10/16 (62,5)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [109]	

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 %) ein schweres (CTCAE Grad ≥ 3) bzw. ein schwerwiegendes UE im Verlauf der Studie erlitten hat.

Eine Therapieunterbrechung aufgrund von UE war bei 62,5 % (10/16) der Patienten im Verlauf der Studie notwendig. Alle Patienten konnten die Therapie fortsetzen. Kein Patient benötigte eine Dosisreduktion oder brach die Behandlung mit Selumetinib aufgrund eines UE ab.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-218: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten n/N (%)**
Jegliche UE	16/16 (100,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen COVID-19 Paronychie Infektion der oberen Atemwege	**14/16 (87,5)** 10/16 (62,5) 6/16 (37,5) 7/16 (43,8)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten n/N (%)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	**6/16 (37,5)**
Hyperurikämie	6/16 (37,5)
Augenerkrankungen	**5/16 (31,3)**
Okulare Hypertension	2/16 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**5/16 (31,3)**
Husten	2/16 (12,5)
Nasenschleimhautentzündung	2/16 (12,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**8/16 (50,0)**
Oberer Abdominalschmerz	2/16 (12,5)
Stomatitis	2/16 (12,5)
Erbrechen	2/16 (12,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**10/16 (62,5)**
Trockene Haut	2/16 (12,5)
Ekzem	3/16 (18,8)
Ausschlag	5/16 (31,3)
Atopische Dermatitis	3/16 (13,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**9/16 (56,3)**
Fieber	7/16 (43,8)
Untersuchungen	**12/16 (75,0)**
Alaninaminotransferase erhöht	4/16 (25,0)
Aspartataminotransferase erhöht	4/16 (25,0)
Blutalbumin verringert	6/16 (37,5)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	4/16 (25,0)
Hämoglobin verringert	3/16 (18,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**9/16 (56,3)**
Hornhautverletzung	4/16 (25,0)
Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems	**2/16 (12,5)**
Anämie	2/16 (12,5)
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	**2/16 (12,5)**
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [109]	

In der Studie **D1346C00011** waren bei den Patienten UE mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % unter Selumetinib aus den SOC der Infektionen und parasitären Erkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Augenerkrankungen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, der Haut und des Unterhautgewebes, allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort,

Untersuchungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen betroffen.

Die am häufigsten unter Selumetinib beobachteten Ereignisse zum Datenschnitt waren die PT COVID-19 (62,5 %), Fieber (43,8 %), Infektion der oberen Atemwege (43,8 %), Paronychie (37,5 %), Hyperurikämie (37,5 %) und Blutalbumin verringert (37,5 %).

Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Tabelle 4-219: Ergebnisse für den Endpunkt „Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August 2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
Schwere UE gemaäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten)	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Jegliche schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	3/16 (18,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**2/16 (12,5)**
Sepsis	1/16 (6,3)
Harnwegsinfektion	1/16 (6,3)
Infektion der oberen Atemwege	1/16 (6,3)
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	**1/16 (6,3)**
Skoliose	1/16 (6,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	**1/16 (6,3)**
Mehrere Verletzungen	1/16 (6,3)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [109]	

Bezüglich der schweren UE nach CTCAE Grad ≥ 3 wurde bei drei Patienten mindestens ein Ereignis beobachtet, wobei auf patientenindividueller Ebene teilweise mehrere Ereignisse berichtet wurden. Zwei Patienten hatten ein UE aus der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen. Ein Patient zeigte eine Skoliose der SOC Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes. Ein Patient wies mehrere Verletzungen auf aus der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen.

SUE nach SOC und PT

Tabelle 4-220: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00011** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00011 **Datenschnitt: 15. August.2023**	***Safety*-Population** **N = 16**
SUE nach SOC und PT (≥ 5 % der Patienten)	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Jegliche SUE	3/16 (18,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen Sepsis Harnwegsinfektion	**1/16 (6,3)** 1/16 (6,3) 1/16 (6,3)
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes Skoliose	**1/16 (6,3)** 1/16 (6,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen Mehrere Verletzungen	**1/16 (6,3)** 1/16 (6,3)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [109]	

Hinsichtlich der SUE traten bei drei Patienten in der Studie **D1346C00011** ein Ereignis auf. Ein Patient berichtete in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen von dem PT Sepsis und dem PT Harnwegsinfektion. Ein Patient hatte eine Skoliose (PT) der SOC Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes. Ein weiterer Patient erlitt mehrere Verletzungen (PT) der SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen.

AESI

Die Ergebnisse zu den AESI waren im Wesentlichen konsistent zu den oben beschriebenen Ergebnissen zu UE nach SOC/PT. Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse zu AESI ergänzend im Anhang 4-G dargestellt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.2).

Studie D1346C00015

Gesamtraten unerwünschter Ereignisse

Tabelle 4-221: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse“ aus der Studie **D1346C00015** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00015 **Datenschnitt: 24. April 2023**	***Safety*-Population** **N = 24**
Gesamtraten unerwünschter Ereignisse	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Jegliche UE	24/24 (100,0)
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	6/24 (25,0)
SUE	5/24 (20,8)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0/24 (0,0)
Dosisreduktionen aufgrund von UE	2/24 (8,3)
Therapieunterbrechungen aufgrund von UE	3/24 (12,5)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Das in dieser Tabelle verwendete Analyse-Set ist in Tabelle 4-48 beschrieben. Quelle: [37]	

In der Studie **D1346C00015** ist bei allen Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Bei sechs Patienten (25,0 %) trat ein schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf, und bei fünf Patienten (20,8 %) wurde ein SUE beobachtet.

Eine Dosisreduktion aufgrund von UE war bei 8,3 % (2/24) sowie eine Therapieunterbrechung bei 12,5 % (3/24) der Patienten im Verlauf der Studie notwendig. Alle Patienten konnten die Therapie fortsetzen. Kein Patient brach die Behandlung mit Selumetinib aufgrund eines UE ab.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Tabelle 4-222: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT“ aus der Studie **D1346C00015** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00015 **Datenschnitt: 24. April 2023**	***Safety*-Population** **N = 24**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten n/N (%)**
Jegliche UE	24/24 (100,0)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
D1346C00015 **Datenschnitt: 24. April 2023**	***Safety*-Population** **N = 24**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten n/N (%)**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**22/24 (91,7)**
Dermatitis akneiform	17/24 (70,8)
Alopezie	5/24 (20,8)
Trockene Haut	5/24 (20,8)
Ausschlag	4/24 (16,7)
Akne	3/24 (12,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**19/24 (79,2)**
Erbrechen	8/24 (33,3)
Übelkeit	6/24 (25,0)
Diarrhö	5/24 (20,8)
Abdominalschmerz	3/24 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**15/24 (62,5)**
Paronychie	9/24 (37,5)
COVID-19	8/24 (33,3)
Untersuchungen	**10/24 (41,7)**
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	6/24 (25,0)
Auswurffraktion verkleinert	3/24 (12,5)
Erkrankungen des Nervensystems	**8/24 (33,3)**
Kopfschmerzen	5/24 (20,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**8/24 (33,3)**
Epistaxis	4/24 (16,7)
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	**6/24 (25,0)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**3/24 (12,5)**
Psychiatrische Erkrankungen	**3/24 (12,5)**
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [37]	

In der Studie **D1346C00015** waren bei den Patienten UE mit einer Häufigkeit von mindestens 10 % unter Selumetinib aus den SOC der Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und parasitäre Erkrankungen, Untersuchungen, Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes, Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und Psychiatrische Erkrankungen betroffen.

Die am häufigsten unter Selumetinib beobachteten Ereignisse zum Datenschnitt waren die PT Dermatitis akneiform (70,8 %), Paronychie (37,5 %), COVID-19 (33,3 %), und Erbrechen (33,3 %).

Schwere UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 nach SOC und PT

Während des Beobachtungszeitraums traten bei sechs Patienten schwere UE (CTCAE ≥ 3) auf (vgl. Tabelle 4-221). Die jeweiligen Ereignisse entfielen auf unterschiedliche SOC und PT. In keinem Fall wurde damit die 5 %-Schwelle innerhalb einer einzelnen SOC oder eines PT erreicht.

Aufgrund der geringen Fallzahl und der verteilten Zuordnung über verschiedene SOC und PT ergeben sich keine Hinweise auf eine gehäufte oder spezifische Belastung durch schwere UE (CTCAE ≥ 3).

SUE nach SOC und PT

Während des Beobachtungszeitraums traten bei fünf Patienten SUE auf (vgl. Tabelle 4-221). Die jeweiligen Ereignisse entfielen auf unterschiedliche SOC und PT. In keinem Fall wurde damit die 5 %-Schwelle innerhalb einer einzelnen SOC oder eines PT erreicht.

Aufgrund der geringen Fallzahl und der verteilten Zuordnung über verschiedene SOC und PT ergeben sich keine Hinweise auf eine gehäufte oder spezifische Belastung durch SUE.

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

In der Studie **D1346C00015** hat kein Patient die Behandlung mit Selumetinib abgebrochen.

AESI

Die Ergebnisse zu den AESI waren im Wesentlichen konsistent zu den oben beschriebenen Ergebnissen zu UE nach SOC/PT. Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse zu AESI ergänzend im Anhang 4-G dargestellt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.2).

Studie SPRINKLE

Gesamtraten UE

Tabelle 4-223: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINKLE **Datenschnitt: 8. April 2024**	***Safety*-Population** **N = 36**
Gesamtraten UE	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Jegliche UE	36/36 (100,0)
SUE	2/36 (5,6)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0/36 (0,0)
Dosisreduktionen aufgrund von UE	0/36 (0,0)
Therapieunterbrechungen aufgrund von UE	11/36 (30,6)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Das in dieser Tabelle verwendete Analyse-Set ist in Tabelle 4-48 beschrieben. Quelle: [35], Anhang 4-G	

In der Studie **SPRINKLE** trat zum Datenschnitt vom 8. April 2024 bei allen Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE auf. Bei 5,6 % der Studienpopulation (2/36) wurde ein SUE beobachtet (siehe Tabelle 4-223).

Eine Dosisreduktion aufgrund von UE war bei keinem Patienten erforderlich. Bei 30,6 % der Patienten (11/36) war eine Therapieunterbrechung notwendig. Alle Patienten konnten die Behandlung fortsetzten, und kein Patient brach die Behandlung mit Selumetinib ab (siehe Tabelle 4-223).

Gesamtraten UE differenziert nach Schweregrad

Tabelle 4-224: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE differenziert nach Schweregrad“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINKLE **Datenschnitt: 8. April 2024**	***Safety*-Population** **N = 36**
Gesamtraten UE differenziert nach Schweregrad	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	4/36 (11,1)
UE CTCAE Grad 3	4/36 (11,1)
UE CTCAE Grad 4	0/36 (0,0)
UE CTCAE Grad 5	0/36 (0,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Das in dieser Tabelle verwendete Analyse-Set ist in Tabelle 4-48 beschrieben.
Schweregrad beurteilt nach CTCAE Version 5.0.
Quelle: [35], Anhang 4-G

Bei 11,1 % der Patienten (4/36) trat mindestens ein schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Alle diese Ereignisse waren von CTCAE Grad 3. UE CTCAE Grad 4 oder Grad 5 traten im Verlauf der Studie nicht auf (siehe Tabelle 4-224).

UE nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten

Tabelle 4-225: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINKLE **Datenschnitt: 8. April 2024**	***Safety*-Population** **N = 36**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Jegliche UE	36/36 (100,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	**31/36 (86,1)**
Follikulitis	9/36 (25,0)
Gastroenteritis	5/36 (13,9)
Nasopharyngitis	6/36 (16,7)
Paronychie	16/36 (44,4)
Rhinitis	6/36 (16,7)
Infektion der oberen Atemwege	14/36 (38,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	**9/36 (25,0)**
Anämie	8/36 (22,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	**12/36 (33,3)**
Rhinorrhö	4/36 (11,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	**29/36 (80,6)**
Abdominalschmerz	5/36 (13,9)
Diarrhö	14/36 (38,9)
Stomatitis	5/36 (13,9)
Erbrechen	14/36 (38,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	**33/36 (91,7)**
Alopezie	8/36 (22,2)
Trockene Haut	17/36 (47,2)
Ekzem	14/36 (38,9)
Änderungen der Haarfarbe	6/36 (16,7)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINKLE **Datenschnitt: 8. April 2024**	***Safety*-Population** **N = 36**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21/36 (58,3)
Ermüdung	6/36 (16,7)
Fieber	17/36 (47,2)
Untersuchungen	**12/36 (33,3)**
Aspartataminotransferase erhöht	4/36 (11,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	11/36 (30,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10/36 (27,8)
Psychiatrische Erkrankungen	4/36 (11,1)
Erkrankungen des Nervensystems	4/36 (11,1)
Augenerkrankungen	4/36 (11,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4/36 (11,1)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Das in dieser Tabelle verwendete Analyse-Set ist in Tabelle 4-48 beschrieben. Quelle: [35], Anhang 4-G	

Im Beobachtungszeitraum traten bei allen Patienten UE auf (vgl. Tabelle 4-223). In der Studie SPRINKLE traten in den folgenden SOC und den zugehörigen PT bei mindestens 10 % der Patienten Ereignisse auf. In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten die PT Follikulitis, Gastroenteritis, Nasopharyngitis, Paronychie, Rhinitis und Infektion der oberen Atemwege auf. In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems trat das PT Anämie auf. In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums trat das PT Rhinorrhö auf. In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten die PT Abdominalschmerz, Diarrhö, Stomatitis und Erbrechen auf. In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten die PT Alopezie, Trockene Haut, Ekzem und Änderungen der Haarfarbe auf. In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten die PT Ermüdung und Fieber auf. In der SOC Untersuchungen traten die PT Aspartataminotransferase erhöht und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht auf (siehe Tabelle 4-225).

In den SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Augenerkrankungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen traten bei mindestens 10 % der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Für diese SOC haben keine PT die 10 %-Schwelle erreicht (siehe Tabelle 4-225).

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten

Im Beobachtungszeitraum berichteten vier Patienten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (vgl. Tabelle 4-224). Bei zwei dieser Patienten (5,6 %) traten Ereignisse im der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Die beiden anderen Patienten erlitten schwere UE, die jeweils anderen SOC zugeordnet wurden. Kein PT trat bei 5 % und mehr der Patienten auf.

Lediglich die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen überschritt mit 5,6 % die Relevanzschwelle von 5 %. Auf Ebene der PT wurde diese Schwelle nicht erreicht. Damit zeigten sich nur vereinzelte, nicht PT-spezifische Häufungen schwerer UE [35].

SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten

Während des Beobachtungszeitraums traten bei zwei Patienten SUE auf (vgl. Tabelle 4-223). Die jeweiligen Ereignisse entfielen auf unterschiedliche SOC und PT. In keinem Fall wurde damit die 5 %-Schwelle innerhalb einer einzelnen SOC oder eines PT erreicht.

Aufgrund der geringen Fallzahl und der verteilten Zuordnung über verschiedene SOC und PT ergeben sich keine Hinweise auf eine gehäufte oder spezifische Belastung durch SUE [35].

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

In der Studie SPRINKLE hat kein Patient die Behandlung mit Selumetinib abgebrochen.

AESI

Die Ergebnisse zu den AESI waren im Wesentlichen konsistent zu den oben beschriebenen Ergebnissen zu UE nach SOC/PT. Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse zu AESI ergänzend im Anhang 4-G dargestellt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.2).

Studie ESR-17-12847

Insgesamt traten in der Studie **ESR-17-12847** bei den pädiatrischen Patienten 239 UE auf. Es wurde kein SUE beobachtet. Weder eine Dosisreduktion noch eine Therapieunterbrechung war aufgrund von UE erforderlich. Alle Patienten konnten die Behandlung fortsetzten, und kein Patient brach die Behandlung mit Selumetinib ab. Die Auswertung erfolgte unabhängig der Dosierung von Selumetinib in der Studie und umfasst neben Patienten, die die zugelassene Dosierung von 25 mg/m² KOF erhielten auch Patienten, die mit 20 mg/m² KOF behandelt wurden. Mit Ausnahme von 20 UE (4,7 %) mit CTCAE Grad 2 waren alle übrigen Ereignisse Grad 1. Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) traten im Verlauf der Studie nicht auf. Das häufigste UE war Paronychie (n = 48), gefolgt von Hautinfektionen (n = 34) und Mukositis (n = 26). Die Häufigkeit der UE war im ersten Zyklus am höchsten und nahm mit fortschreitenden Behandlungszyklen ab. Alle UE konnten unabhängig vom Schweregrad durch supportive Maßnahmen gelindert werden, und ein Abbruch der Behandlung war nicht erforderlich [36].

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Auf eine Metaanalyse wurde verzichtet, da die einarmigen Studien jeweils eigenständige Erkenntnisse liefern, die im jeweiligen Kontext bewertet wurden. Zudem ist die Teilnehmerzahl in den einzelnen Studien gering, was die Aussagekraft einer aggregierten Analyse einschränken würde. Stattdessen wurde eine qualitative Gegenüberstellung gewählt, um Wirksamkeit und Sicherheit differenziert und nachvollziehbar darzustellen.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die eingeschlossenen Studien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Entsprechend der Vorgaben der Modulvorlage des G-BA sowie der Methodik des IQWiG im Methodenpapier sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstest ($p < 0,05$) untersucht werden. Interaktionstests sind im Rahmen einarmiger Studien nicht möglich, weshalb die Subgruppenanalysen (siehe Abschnitt 4.2.5.5) zur Studie **SPRINT** und **SPRINKLE** im Anhang 4-G deskriptiv dargestellt werden. Für die Studien **D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015** und **ESR-17-12847** wurden auf Basis der geringen Studienpopulationen keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Studie SPRINT

Studienbericht/Statistischer Analyseplan

1. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1532C00057: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINT Phase II Stratum 1). Data on File. Stand: 28.08.2019. 2019. [31]

2. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1532C00057: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINT Phase II Stratum 1). Long Term Efficacy and Safety Update. Clinical Study Report Addendum 1. Data on File. Stand: 05.04.2022. 2022. [104]

3. AstraZeneca. Clinical Study Protocol – D1532C00057: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Amendment M. Data on File. Stand: 28.09.2016. 2016. [11].

4. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan – D1532C00057: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244: HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type I (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 5.0. Data on File. Stand: 21.01.2019. 2019. [120]

Studienregistereinträge

5. clinicaltrials.gov. A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hydrogen Sulfate in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). NCT01362803. National Cancer Institute (NCI) (Sponsor) [online]. Stand: 10.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01362803 [Zugriff: 15.10.2025]. 2025. [92]

6. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase(MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). 2016-000847-16. National Cancer Institute (NCI) (Sponsor) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=D1532C00057 [Zugriff: 15.10.2025]. 0000. [93]

Publikationen

7. Dombi, E., Baldwin, A., Marcus, L. J., Fisher, M. J., Weiss, B. et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. The New England journal of medicine 2016; 375(26): 2550-2560. [81]

8. Gross, A. M., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A., Whitcomb, P. et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. The New England journal of medicine 2020; 382(15): 1430-1442. [19]

9. Gross, A. M., Dombi, E., Wolters, P. L., Baldwin, A., Dufek, A. et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. Neuro-Oncology 2023; 25(10): 1883-94. [82]

10. Gross, A. M., Achee, C., Hart, S. E., Brewer, L., Baldwin, A. et al. Selumetinib for children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: A plain language summary of SPRINT. Future Oncology (London, England) 2024; 20(14): 877-90. [83]

Studie D1346C00013

Studienbericht/Statistischer Analyseplan

11. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00013: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN). Clinical Study Report 1. Data on File. Stand: 08.11.2021. 2021. [32]

12. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00013: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN). Addendum Clinical Study Report. Data on File. Stand: 09.08.2023. 2023. [105]

13. AstraZeneca. Clinical Study Protocol – D1346C00013: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN). Version 4.0. Data on File. Stand: 12.09.2022. 2022. [40]

14. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan – D1346C00013: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN). Version 2.0. Data on File. Stand: 08.07.2020. 2020. [121]

Studienregistereinträge

15. clinicaltrials.gov. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN). NCT04495127. AstraZeneca (Sponsor) [online]. Stand: 26.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04495127 [Zugriff: 15.10.2025]. 2023. [94]

Publikationen

16. Suenobu, S., Terashima, K., Akiyama, M., Oguri, T., Watanabe, A. et al. Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas: An open-label, phase I study. Neuro-oncology advances 2023; 5(1): vdad054. [84]

Studie D1346C00011

Studienbericht/Statistischer Analyseplan

17. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib (a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase [MEK] 1 Inhibitor) in Chinese Paediatric and Adult Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Interim Clinical Study Report. Data on File. Stand: 20.05.2022. 2022. [33]

18. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib (a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase [MEK] 1 Inhibitor) in Chinese Paediatric and Adult Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Primary Clinical Study Report. Data on File. Stand: 14.10.2022. 2022. [106]

19. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib (a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase [MEK] 1 Inhibitor) in Chinese Paediatric and Adult Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Clinical Study Report Addendum. Data on File. Stand: 13.12.2023. 2023. [107]

20. AstraZeneca. Clinical Study Protocol – D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 3.0. Data on File: Stand: 30.09.2021. 2021. [41]

21. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan – D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 3.0. Data on File. 08.09.2022. 2022. [122]

Studienregistereinträge

22. clinicaltrials.gov. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). NCT04590235. AstraZeneca (Sponsor) [online]. Stand: 08.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04590235 [Zugriff: 15.10.2025]. 2025. [95]

Publikationen

23. Wang, Z., Zhang, X., Li, C., Liu, Y., Ge, X. et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of selumetinib in Chinese adult and paediatric patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: The primary analysis of a phase 1 open-label study. Clinical and translational medicine 2024; 14(3): e1589. [85]

Studie D1346C00015

Studienbericht/Statistischer Analyseplan

24. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00015: A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). Data on File. Stand: 13.12.2022. 2022. [108]

25. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00015: A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). Clinical Study Report Addendum. Data on File. Stand: 28.11.2023. 2023. [37]

26. AstraZeneca. Clinical Study Protocol – D1346C00015: A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). Version 4.0. Data on File. Stand: 07.04.2025. 2025. [38]

27. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan – D1346C00015: A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Toxicity and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). Version 1.0. Data on File. 11.05.2021. 2021. [123]

Studienregistereinträge

28. Clinical Trials Information System (CTIS). A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). 2024-517216-29-00. AstraZeneca AB (Sponsor) [online]. Stand: 11.08.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517216-29-00 [Zugriff: 15.10.2025]. 2025. [98]

29. clinicaltrials.gov. Phase I Study to Assess the Effect of Food on the PK and Gastrointestinal Tolerability of Selumetinib in Adolescent Children With Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas. NCT05101148. AstraZeneca (Sponsor) [online]. Stand: 10.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05101148 [Zugriff: 15.10.2025]. 2025. [96]

30. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). 2020-005648-52. AstraZeneca AB (Sponsor) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005648-52 [Zugriff: 15.10.2025]. 0000. [97]

Publikationen

31. Viskochil, D., Wysocki, M., Learoyd, M., Sun, P., So, K. et al. Effect of food on selumetinib pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability in adolescents with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. Neurooncol Adv 2024; 6(1): vdae036. [86]

32. Viskochil, D., Wysocki, M., Learoyd, M., Sun, P., So, K. et al. Correction to: Effect of food on selumetinib pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability in adolescents with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. Neurooncol Adv 2024; 6(1): vdae100. [87]

Studie SPRINKLE

Studienbericht/Statistischer Analyseplan

33. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00004: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). Clinical Study Report (Primary Analysis). Data on File. Stand: 05.08.2024. 2024. [35]

34. AstraZeneca. Clinical Study Protocol – D1346C00004: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). Version 5.0. Data on File. Stand: 15.03.2024. 2024. [39]

35. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan – D1346C00004: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). Version 3.0. Data on File. Stand: 29.04.2024. 2024. [124]

Studienregistereinträge

36. Clinical Trials Information System (CTIS). A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). 2023-506357-38-00. AstraZeneca AB (Sponsor) [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506357-38-00 [Zugriff: 15.10.2025]. 2024. [101]

37. clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥1 to <7 Years With NF1-related Symptomatic, Inoperable PN (SPRINKLE). NCT05309668. AstraZeneca (Sponsor) [online]. Stand: 14.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05309668 [Zugriff: 15.10.2025]. 2025. [99]

38. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). 2020-005608-20. AstraZeneca AB (Sponsor) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005608-20 [Zugriff: 15.10.2025]. 0000. [100]

39. Arzneimittel-Informationssystem (AMIce). A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged >= 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). 2020-005608-20. AstraZeneca AB (Sponsor) [online]. URL: https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml [Zugriff: 15.10.2025]. 0000. [102]

Studie ESR-17-12847

Studienbericht/Statistischer Analyseplan

40. Clinical Study Protocol – ESR-17-12847: Safety and efficacy of Selumetinib in Korean patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. Version 4.0. Stand: 18.06.2018. 2018. [34]

Publikationen

41. Kim, H., Yoon, H. M., Kim, E. K., Ra, Y. S., Kim, H. W. et al. Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. Neuro-Oncology 2024; 26(12): 2352-63. [36]

Studie Fisher et al. (2008)

Publikationen

42. Fisher, M. J., Basu, S., Dombi, E., Yu, J. Q., Widemann, B. C. et al. The role of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting plexiform neurofibroma progression. Journal of Neuro-Oncology 2008; 87(2): 165-71. [88]

Studie Kotch et al. (2023)

Publikationen

43. Kotch, C., Dombi, E., Shah, A. C., Smith, K., Brown, S. et al. Retrospective Cohort Analysis of the Impact of Puberty on Plexiform Neurofibroma Growth in Patients with Neurofibromatosis Type 1. Journal of Pediatrics 2023; 260: 113513. [89]

Studie Nguyen et al. (2012)

Publikationen

44. Nguyen, R., Dombi, E., Widemann, B. C., Solomon, J., Fuensterer, C. et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012; 7(75): 1-6. [90]

Studie Nguyen et al. (2013)

Publikationen

45. Nguyen, R., Ibrahim, C., Friedrich, R. E., Westphal, M., Schuhmann, M. et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. Genetics in Medicine 2013; 15(9): 691-7. [46]

Studie Well et al. (2021)

Publikationen

46. Well, L., Döbel, K., Kluwe, L., Bannas, P., Farschtschi, S. et al. Genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type-1: NF1 whole gene deletions lead to high tumor-burden and increased tumor-growth. Plos Genetics 2021; 17(5): e1009517. [91]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens wird die pivotale Phase-II-Studie **SPRINT** (Stratum 1) herangezogen. Ergänzend werden die Ergebnisse der Studien **D1346C00013** (Japan), **D1346C00011** (China), der international durchgeführten Studien **D1346C00015** und **SPRINKLE** (mit der Beteiligung deutscher Zentren), sowie **ESR-17-12847** (Korea) berücksichtigt. Zur Einordnung der Wirksamkeit erfolgen historische Vergleiche mit der zVT BSC.

Die vorgelegten einarmigen Studien werden nach der VerfO des G-BA der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zugeordnet. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens basieren methodisch auf dem IQWiG-Methodenpapier 7.0 [80]. Soweit möglich, werden die Ergebnisse zum Ausmaß des Zusatznutzens anhand von Effektschätzern inklusive der Angabe von 95 %-KI, p-Werten und deren statistischer Signifikanz bewertet.

Die herangezogenen Datenquellen umfassen sowohl einarmige klinische Studien zu Selumetinib als auch historische Vergleichsdaten zur zVT. Diese wurden methodisch nachvollziehbar ausgewählt und hinsichtlich ihrer Aussagekraft systematisch eingeordnet. Trotz der Zuordnung zur Evidenzstufe IV liefern die Studien konsistente Hinweise auf einen positiven Therapieeffekt, insbesondere in Bezug auf die Volumenreduktion von PN bei NF1, die Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität. Die Übereinstimmung der Ergebnisse über mehrere Studienpopulationen hinweg stärkt die Aussagekraft zusätzlich.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bei den Studien **SPRINT, D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847** handelt es sich um einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II bzw. Phase-I-Studien. Eine Bewertung der Verzerrungsaspekte hat für Studien mit einem nicht-randomisierten Studiendesign zusammenfassend nicht zu erfolgen. In einem einarmigen Studiendesign kann die Erzeugung einer Randomisierungssequenz, die verdeckte Gruppenzuteilung sowie auch Verblindung der Studienteilnehmer des Prüfarztes hinsichtlich der Intervention nicht erfolgen. Im Studienbericht gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert (Anhang 4-F).

Validität der Endpunkte

Für einarmige Studien ist gemäß VerfO und Methodenpapier von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier etablierte sowie patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Die Endpunkte wurden in allen Studien standardisiert erhoben und bewertet. Die Patientenrelevanz der eingeschlossenen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.2.5.2 begründet. Die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind ausreichend validiert. So wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte wird durch das einarmige Studiendesign nicht reduziert.

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.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

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 Tumorvolumens“, 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 aufträten, sodass die Wirkung von Selumetinib als ursächlich angesehen werden kann [25].

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 Tumorvolumens 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 [26].

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

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse mit Ausmaß des abgeleiteten Zusatznutzens von Selumetinib für die patientenrelevanten Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit aus der pivotalen Studie **SPRINT** ist in Tabelle 4-226, für die Studie **D1346C00013** in Tabelle 4-227, für die Studie **D1346C00011** in Tabelle 4-228, für die Studie **D1346C00015** in Tabelle 4-229, für die Studie **SPRINKLE** in Tabelle 4-230 sowie für die Studie **ESR-17-12847** in Tabelle 4-231 dargestellt.

Tabelle 4-226: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **SPRINT**

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen-änderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	beträchtlich
	-26,51 ± 13,563 -27,85	
	Anzahl der Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % (%)	
	77,1	
Ansprechen	*ORR* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	34/50 (68,0) [53,3; 80,5]	
	BOR *n/N (%)*	
	Vollständiges Ansprechen: 0/50 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 34/50 (68,0) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 3/50 (6,0) Stabile Erkrankung: 11/50 (22,0) Krankheitsprogression: 0/50 (0,0) Nicht beurteilbar: 2/50 (4,0)	
	TTR *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	
	34/50 (68,0) 8,0 [4,0; 8,0]	
	DOR *n/N (%)*	
	Ansprechen mit nachfolgender Progression oder Tod: 8/34 (23,5) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 26/34 (76,5)	
PFS	*n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	beträchtlich
	Progression: 10/50 (20,0) Progressionsfrei bis zum Datenschnitt: 40/50 (80,0) Median: n. e. [n. e.; n. e.]	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Schmerzen		
NRS-11	*Schmerz des von den Patienten bestimmten PN* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 7/7 (100,0) [59,0; 100,0] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 0/7 (0,0) [0,0; 41,0]	
	NRS-11 – Schmerz des von dem Prüfarzt bestimmten PN *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	
	NRS-11 – Gesamttumorschmerz *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]	
	NRS-11 – Sonstige Schmerzen *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/6 (66,7) [22,3; 95,7] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 2/6 (33,3) [4,3; 77,7]	
Zeit bis zur Schmerz-linderung	*Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) ohne erhöhte Schmerzmittelgabe* *n/N (%)* *Median (Monate) [95 %-KI]*	beträchtlich
	14/34 (41,2) 1,87 [1,74; 3,55]	
	Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) oder verringerte Schmerzmittelgabe *n/N (%)* *Median (Monate) [95 %-KI]*	
	15/34 (44,1) 3,71 [1,87; n. e.]	
PII	*PII – Selbstberichtet (8–18 Jahre)* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 12/31 (38,7) [21,8; 57,8] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 5/31 (16,1) [5,5; 33,7]	
	PII – Elternberichtet (5–18 Jahre) *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 25/45 (55,6) [40,0; 70,4] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 9/45 (20,0) [9,6; 34,6]	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Motorfunktion		
PROMIS	*PROMIS – Selbstberichtet (8–18 Jahre)* *n/N (%)*	beträchtlich
	Mobilität Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 6/22 (27,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 3/22 (13,6)	
	obere Extremitäten Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 7/21 (33,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 5/21 (23,8)	
	PROMIS – Elternberichtet (5–7 Jahre) *n/N (%)*	
	Mobilität Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 4/8 (50,0) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 1/8 (12,5)	
	obere Extremitäten Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 3/8 (37,5) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 0/8 (0,0)	
MMT	*MMT – Gesamt* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 2/30 (6,7) [0,8; 22,1] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/30 (3,3) [0,1; 17,2]	
	MMT – Unilateral obere Extremität *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/11 (9,1) [0,2; 41,3] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/11 (0,0) [0,0; 28,5]	
	MMT – Unilateral untere Extremität *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/12 (8,3) [0,2; 38,5] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/12 (0,0) [0,0; 26,5]	
	MMT – Bilateral obere Extremitäten *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/6 (0,0) [0,0; 45,9] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/6 (16,7) [0,4; 64,1]	
	MMT – Bilateral untere Extremitäten *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
ROM	*ROM – Gesamt* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 97,73 ± 168,154	
	ROM – Unilateral untere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -4,00 ± 50,107	
	ROM – Unilateral obere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 123,00 ± 181,054	
	ROM – Bilateral untere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Keine ausreichenden Daten für die Analyse zu Zyklus 49 verfügbar	
	ROM – Bilateral obere Extremität *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 199,67 ± 225,567	
Grooved Pegboard-Test	*Grooved Pegboard Test – Z-Score – PN beeinträchtigte Hand* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,39 ± 1,646	
Greifkraft und Schlüsselgriff	*Greifkraft – linke Hand (in kg)* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 10,09 ± 16,103	
	Greifkraft – rechte Hand (in kg) *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 13,06 ± 15,412	
	Schlüsselgriff – unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (in kg) *Mittelwert ± s*	
	Veränderung Zyklus 37 gegenüber Baseline: 6,19 ± 9,457	
Beinlängen-diskrepanz	*Unterschied in der Beinlänge (cm)* *Mittelwert ± s*	nicht quantifizierbar
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,01 ± 1,387	

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sehfähigkeit	*Sehtest – HOTV-Tafel – rechtes Auge* *n/N (%) [95 %-KI]*	nicht quantifizierbar
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/5 (20,0) [0,5; 71,6]	
	Sehtest – HOTV-Tafel – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 3/5 (60,0) [14,7; 94,7]	
	Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – rechtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): – Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): –	
	Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]	
	Exophthalmometrie – rechtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 2/7 (28,6) [3,7; 71,0] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	
	Exophthalmometrie – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]	
	Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1]	
	Exophthalmometrie – nicht beeinträchtigtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*	
	Verbesserung (≥ 2 mm): 3/7 (42,9) [9,9; 81,6] Verschlechterung (≥ 2 mm): 6/7 (85,7) [42,1; 99,6]	

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

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

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 4-227: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **D1346C00013**

Endpunkt	Studie D1346C00013 (N = 12) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen-änderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	beträchtlich
	-30,88 ± 27,62 -35,60	
	Anzahl Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % *n/N (%)*	
	66,7	

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	

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

Tabelle 4-228: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **D1346C00011**

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Tumoransprechen		
Volumen-änderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	beträchtlich
	Prüfarzt -42,30 ± 15,954 -47,30	
	ICR -29,56 ± 22,619 -32,40	
	Anzahl Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % *(%)*	
	Prüfarzt 93,8	
	ICR 68,8	
Volumen-änderung der nicht-Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*	
	N = 1 Prüfarzt -36,92 ± n. b. -36,92	
	ICR -14,90± n. b. -14,90	
	Anzahl Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % *n/N (%)*	
	N = 1 Prüfarzt 100,0	
	ICR 0,0	

Endpunkt	Studie D1346C00011 (N = 16) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Ansprechen	*ORR* *n/N (%) [95 %-KI]*	beträchtlich
	Prüfarzt 13/16 (81,3) [54,4; 96,0]	
	ICR 10/16 (62,5) [35,4; 84,8]	
	BOR *n/N (%)*	
	Prüfarzt 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)	
	ICR 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)	
	TTR *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*	
	Prüfarzt 13/16 (81,3) 3,7 [3,55; 7,39]	
	ICR 10/16 (62,5) 8,7 [3,55; 9,30]	

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

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

Tabelle 4-229: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Sicherheit aus der Studie **D1346C00015**

Endpunkt	Studie D1346C00015 (N = 24) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
UE	*UE* *n/N (%)*	kein Zusatznutzen
	24/24 (100,0)	
	SUE *n/N (%)*	
	5/24 (20,8)	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) *n/N (%)*	
	6/24 (25,0)	
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *n/N (%)*	
	0/24 (0,0)	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Datenschnitt: 24. April 2023		

Tabelle 4-230: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib auf Endpunktebene – Sicherheit aus der Studie **SPRINKLE**

Endpunkt	Studie SPRINKLE (N = 36) Selumetinib 25 mg/m² BID	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
UE	*UE* *n/N (%)*	kein Zusatznutzen
	36/36 (100,0)	
	SUE *n/N (%)*	
	2/36 (5,6)	
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) *n/N (%)*	
	4/36 (11,1)	
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *n/N (%)*	
	0/36 (0,0)	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Datenschnitt: 8. April 2024		

Tabelle 4-231: 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 Lebenszeitrisikos für die Entwicklung bösartiger Tumoren, eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung [3]. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patienten mit NF1 liegt bei 54 bis 59 Jahren [3]. 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 [4]. Eine spontane Reduktion des Volumens von PN bei Kindern und Jugendlichen wurde bislang weder in klinischen Studien [4, 5] noch in der Praxis durch Fachärzte beobachtet [6].

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 [7].

Eine speziell auf den natürlichen Verlauf gerichtet 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 [7].

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 Anwendungsgebiet auftritt [8].

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 % ± 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

Therapiefortschritt im Anwendungsgebiet 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 Dauer des Ansprechens zum Datenschnitt vom 31. März 2021 deutlich auf 64 Zyklen erhöht werden. Die mediane Dauer des Ansprechens 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 Anwendungsgebiet, 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 [4].

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.

Progressionsfreies Überleben

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

Median für diesen Zeitraum noch nicht erreicht. Bei vier der zehn 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 [7, 9]. 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 [7, 9]. 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 [9]. 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 [7]. 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 [10]. 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 Konfidenzintervalle 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 Manuellem Muskeltest (MMT), verbesserte sich im zeitlichen Verlauf der Studie **SPRINT** unter der Behandlung mit Selumetinib. So konnte zu Zyklus 49 für den MMT-Gesamtscore eine Verbesserung der Punktzahl um durchschnittlich 0,34 ± 0,254 Punkte festgestellt werden. Diese Verbesserung der Muskelkraft anhand des MMT-Gesamtscore konnte auch anhand des MMRM-Modells bestätigt werden, welches durch die Altersadjustierung nicht nur auf das Wachstum des Kindes alleine zurückgeführt werden kann. Der minimale klinisch relevante Unterschied (Minimal Important Difference; MID) von 0,75 Punkten wird jedoch von den meisten Patienten nicht erreicht. Auch die Bewegungsfreiheit (ROM) der Gelenke im selben Körperquadranten wie das PN verbesserte sich während der Behandlung mit Selumetinib leicht (Erhöhung um 97,73 ± 168,154 Grad bis Zyklus 49). Diese Verbesserung der Bewegungsfreiheit wurde durch die Analyse mittels MMRM bestätigt.

Grooved Pegboard-Test

Die mittlere benötigte Zeit für den Geschicklichkeitstest Grooved Pegboard-Test sowie auch der Z-Score und die Anzahl der fallengelassenen Stifte wies im Studienverlauf der Studie

SPRINT Schwankungen auf. Die bis zu Zyklus 25 beobachtete Verbesserung im vorherigen Datenschnitt konnte auch zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 bestätigt werden. 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 ± 16,103 kg und für die rechte Hand um durchschnittlich 13,06 ± 15,412 kg bis zum Zyklus 49. Dies entspricht einer mittleren Verbesserung von jeweils 78 % bzw. 90 % gegenüber dem Ausgangswert. Die Kraft des Schlüsselgriffs blieb im Studienverlauf stabil.

Atemfunktion

Die PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind, können die Atemfunktion der 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 Einsekundenkapazität ($FEV_{1/0,75}$) - für Kinder im Vorschulalter wird das Volumen betrachtet, das sich innerhalb von 0,75 Sekunden ausatmen lässt ($FEV_{0.75}$) - in der Studie **SPRINT** um die klinische Relevanzschwelle von 15 % des Ausgangswertes bei 81,8 % der Patienten. Eine Verschlechterung um die klinische Relevanzschwelle erlangten nur 18,2 % der Patienten im Studienverlauf.

Der Atemwegswiderstand (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 Fragebogen DVQ

Fragebogen (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 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.

6-Minuten Gehtest

In der Studie **SPRINT** verbesserte sich unter der Behandlung mit Selumetinib auch die Ausdauer anhand einer zurückgelegten Strecke von mindestens 30 m innerhalb von sechs Minuten, gemessen anhand des 6-Minuten Gehtests (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.

Global Impression of Change

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.

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

Gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Durch die vielfältige Symptomatik der PN (wie z. B neuropathische tumorassoziierte Schmerzen, motorische Einschränkungen, Muskelschwäche und Lähmungen, Einschränkungen der Atemfunktion, der Darm- oder Blasenfunktion sowie Entstellungen) ist die Lebensqualität der 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 % (8–18 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 vier 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 ± 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

Unerwünschte Ereignisse (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 [11].

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.

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 unerwünschten Ereignisse und Nebenwirkungen ein gutes Sicherheitsprofil für die Behandlung mit Selumetinib. Für die Endpunktkategorie Sicherheit wird jedoch **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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

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 Anwendungsgebiet sind die PN häufig nicht vollständig resektabel, da sie in der Regel mit dem umliegenden Gewebe verflochten sind. Zudem entsteht durch die Resektion oftmals ein erhebliches Komplikationsrisiko sowie ein zusätzlicher Impuls für ein wiederkehrendes Tumorwachstum. Besonders schnell wachsen die PN bei jüngeren Kindern im Alter von drei bis fünf Jahren [4, 12]. Eines der Merkmale von PN ist deren häufig äußerliche Sichtbarkeit [4, 13]. 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 [14, 15]. Dies führt zu einem hohen Maß an psychischem Stress und kann Depressionen auslösen [15, 16]. Je größer das sichtbare Tumorvolumen 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 Tumorvolumen sogar das gesamte Gesicht entstellen [17, 18]. 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 [19]. 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 Anwendungsgebiet 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 4-138) 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 [19].



Abbildung 4-138: 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.

Quelle: [19]

Nach fast fünf Jahren der Behandlung mit Selumetinib ist das Tumorvolumen über 60 % reduziert worden. Der betroffene Patient wird nun nicht mehr auf die Entstellung angesprochen, da der Tumor kaum noch sichtbar ist [20].



Abbildung 4-139: 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.
Quelle: [20]

Mit der Reduktion des Tumorvolumens wird durch Selumetinib eine Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufes geschaffen, da eine Spontanremission im Anwendungsgebiet 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 [4]. In der Regel ist im Krankheitsverlauf ein weiteres Wachstum der PN und entsprechend eine weitere Verschlechterung der PN assoziierten Symptome zu erwarten [4, 21, 22]. 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 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 Anwendungsgebiet 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 [23].

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 unerwünschten Ereignissen 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 [4]. 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 [24]. Die PN werden von verschiedenster Tumorbedingter 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 [4]. 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 (Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase), hemmt somit wirksam und zuverlässig das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Wachstum der PN und kann dieses sogar umkehren. Es handelt sich bei Selumetinib um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumorvolumen stabilisiert und reduziert und damit auch wirksam die heterogenen Symptommanifestationen angeht. Folglich wird die hohe Krankheitslast durch die PN assoziierten Symptome beträchtlich reduziert und auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Das gut kontrollierbare Verträglichkeitsprofil von Selumetinib ermöglicht zudem eine zuverlässige Anwendung bei allen Patienten im Anwendungsgebiet. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sowie des therapeutischen Bedarfes im Anwendungsgebiet lassen sich folgende Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu Selumetinib treffen:

- Adressierung eines hohen therapeutischen 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 Tumorvolumens 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 therapierelevanten 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 Tumorvolumenreduktion

ausdrücklich als therapeutisch relevanten Effekt anerkannt und darauf hingewiesen, dass diese insbesondere bei Kindern mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 als wichtiges 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 [25, 26].

So hat der G-BA bereits bei einem früheren Bewertungsverfahren – ebenfalls auf Basis einer einarmigen Studie im Anwendungsgebiet des Basalzellkarzinoms, das u. a. mit deutlicher äußerlicher Entstellung einhergeht und keine Spontanremission zeigt, einen Zusatznutzen quantifiziert [27]. 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.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-232: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder ab drei Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	beträchtlich
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden entsprechend Abschnitt 4.3.2.1 keine indirekten Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien durchgeführt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden neben der einarmigen pivotalen Studie **SPRINT** (Phase-II, Stratum 1) auch die einarmigen Studien **D1346C00011, D1346C00013, D1346C00015, SPRINKLE** und **ESR-17-12847** herangezogen. Bei der systematischen bibliographischen Recherche sowie Studienregisterrecherche zu Selumetinib zeigte sich, dass die bestverfügbare Evidenz den einarmigen, multizentrischen klinischen Studien entspricht.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend. Es liegen alle Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zur Bewertung des Ausmaßes der Zusatznutzens von Selumetinib vor.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[20] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend. Im vorliegenden Dossier werden keine Surrogatendpunkte dargestellt.

4.6 Referenzliste

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

1. AstraZeneca. Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation. Stand: 10.2025. 2025.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-031. Selumetinib zur Behandlung der Neurofibromatose. Stand: 02.06.2021. 2021.
3. Rasmussen, S. A., Yang, Q., Friedman, J. M. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. American Journal of Human Genetics 2001; 68(5): 1110-8.
4. 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.
5. 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.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Selumetinib [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-726/2021-12-21_Wortprotokoll_Selumetinib_D-714.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2021.
7. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Selumetinib (Koselugo®). Modul 4A. Behandlung von symptomatischen, inoperablenplexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 [online]. Stand: 12.08.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5015/2021_08_12_Modul4A_Selumetinib.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2021.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). [online]. Stand: 03.02.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2022.
9. Adeyemi, A., Gross, A. M., Baldwin, A., Dombi, E., Widemann, B. C. et al. Selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma: Propensity score analysis of SPRINT vs. natural history control arm. Neuro-oncology advances 2025; 7(1): vdaf101.
10. Wolters, P. L., Martin, S., Merker, V. L., Gardner, K. L., Hingtgen, C. M. et al. Patient-reported outcomes in neurofibromatosis and schwannomatosis clinical trials. Neurology 2013; 81(21 Suppl 1): S6-14.
11. AstraZeneca. Clinical Study Protocol – D1532C00057: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Amendment M. Data on File [online] [Zugriff: 28.09.2016]. 2016.

12. Dombi, E., Solomon, J., Gillespie, A. J., Fox, E., Balis, F. M. et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. Neurology 2007; 68(9): 643-7.
13. 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.
14. Avery, R. A., Katowitz, J. A., Fisher, M. J., Heidary, G., Dombi, E. et al. Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. Ophthalmology 2017; 124(1): 123-32.
15. Granström, S., Langenbruch, A., Augustin, M., Mautner, V. F. Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: impact of disease visibility on body image. Dermatology 2012; 224(2): 160-7.
16. Fekih-Romdhane, F., Othman, S., Sahnoun, C., Helayem, S., Abbes, Z. et al. [Anxiety disorders in type 1 neurofibromatosis: A case report]. Archives de Pédiatrie 2015; 22(9): 956-60.
17. Anand, R., Yadav, D. S., Yadav, V., Yadav, D., Bhatia, D. Plexiform neurofibroma in a 16-year-old girl. Radiology Case Reports 2012; 7(3): 708.
18. Jayachandran, D., Sunantha, S., Gopalaiah, H., Veeraraghavan, G. Plexiform neurofibromatosis involving face and oral cavity. Journal of Oral and Maxillofacial Pathology 2014; 18(1): 114-7.
19. Gross, A. M., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A., Whitcomb, P. et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. New England Journal of Medicine 2020; 382(15): 1430-42.
20. Children's Tumor Foundation (CTF). Philips Geschichte von NF und Selumetinib [online]. Stand: 13.04.2020. URL: https://www.ctf.org/news/selumetinib-philip-m# [Zugriff: 10.11.2025]. 2020.
21. Anderson, J. L., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1. Handbook of Clinical Neurology 2015; 132: 75-86.
22. 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.
23. Chou, R., Turner, J. A., Devine, E. B., Hansen, R. N., Sullivan, S. D. et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. Annals of Internal Medicine 2015; 162(4): 276-86.
24. Akshintala, S., Baldwin, A., Liewehr, D. J., Goodwin, A., Blakeley, J. O. et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. Neuro Oncology 2020; 22(9): 1368-78.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Selumetinib. [online]. Stand: 15.11.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-714.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2021.

26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). Vorgangsnummer 2023-07-01-D-959 [online]. Stand: 01.07.2023. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/964/ [Zugriff: 15.10.2025]. 2023.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib. [online]. Stand: 04.08.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3921/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_TrG.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2016.
28. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association 2006; 94(4): 451-5.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 in Kraft getreten am 29. Mai 2025 [online]. Stand: 29.05.2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf [Zugriff: 15.10.2025]. 2025.
30. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal. Projekt: GA23-03. Version 1.0. IQWiG-Berichte – Nr. 1742 [online]. Stand: 07.03.2024. URL: https://www.iqwig.de/download/ga23-03_evaluation-regelhafter-suchen-im-ictrp-search-portal_arbeitspapier_v1-0.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2024.
31. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1532C00057: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINT Phase II Stratum 1). Data on File. Stand: 28.08.2019. 2019.
32. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00013: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN). Clinical Study Report 1. Stand: 08.11.2021. 2021.
33. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib (a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase [MEK] 1 Inhibitor) in Chinese Paediatric and Adult Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Interim Clinical Study Report. Data on File. Stand: 20.05.2022. 2022.
34. AstraZeneca. Clinical Study Protocol – ESR-17-12847: Safety and efficacy of Selumetinib in Korean patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. Version 4.0. Stand: 18.06.2018. 2018.

35. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00004: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). Data on File. Stand: 05.08.2024. 2024.
36. Kim, H., Yoon, H. M., Kim, E. K., Ra, Y. S., Kim, H. W. et al. Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. Neuro-Oncology 2024; 26(12): 2352-63.
37. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00015: A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). Clinical Study Report Addendum. Data on File. Stand: 28.11.2023. 2023.
38. AstraZeneca. Clinical Study Protocol – D1346C00015: A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). Clinical Study Protocol Amendment. Amendment 4. Data on File. Stand: 07.04.2025. 2025.
39. AstraZeneca. Clinical Study Protocol – D1346C00004: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). Version 5.0. Data on File. Stand: 15.03.2024. 2024.
40. AstraZeneca. Clinical Study Protocol – D1346C00013: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN). Version 4.0. Data on File. Stand: 12.09.2022. 2022.
41. AstraZeneca. Clinical Study Protocol – D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 3.0. Data on File. Stand: 30.09.2021. 2021.
42. Koerling, A.-L. No friends 1. Orphanet Journal of Rare Diseases 2020; 15(1): 50.
43. 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.
44. Martin, S., Wolters, P., Baldwin, A., Gillespie, A., Dombi, E. et al. Social-emotional functioning of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: relationships with cognitive, disease, and environmental variables. Journal of Pediatric Psychology 2012; 37(7): 713-24.
45. Dogra, B. B., Rana, K. S. Facial plexiform neurofibromatosis: A surgical challenge. Indian Dermatol Online J 2013; 4(3): 195-8.
46. Nguyen, R., Ibrahim, C., Friedrich, R. E., Westphal, M., Schuhmann, M. et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. Genetics in Medicine 2013; 15(9): 691-7.

47. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie(AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuenWirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib [online]. Stand: 06.02.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2014.
48. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Propranolol [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3117/2015-02-19_AM-RL-XII_Propranolol_2014-09-01-D-128_TrG.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2015.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ingenolmebutat (Aufhebung des Beschlusses vom 21. Februar 2019) [online]. Stand: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6790/2020-08-20_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_Aufhebung-Beschluss-21-02-2019_TrG.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2020.
50. Solomon, J., Warren, K., Dombi, E., Patronas, N., Widemann, B. Automated detection and volume measurement of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1 using magnetic resonance imaging. Computerized Medical Imaging and Graphics 2004; 28(5): 257-65.
51. Dombi, E., Ardern-Holmes, S. L., Babovic-Vuksanovic, D., Barker, F. G., Connor, S. et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. Neurology 2013; 81(21 Suppl 1): S33-40.
52. Fournier, H., Calcagni, N., Morice-Picard, F., Quintard, B. Psychosocial implications of rare genetic skin diseases affecting appearance on daily life experiences, emotional state, self-perception and quality of life in adults: a systematic review. Orphanet Journal of Rare Diseases 2023; 18(1): 39.
53. Ejerskov, C., Farholt, S., Nielsen, F. S. K., Berg, I., Thomasen, S. B. et al. Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study. Oncol Ther 2023; 11(1): 97-110.
54. Wolkenstein, P., Chaix, Y., Entz Werle, N., Amini-Adle, M., Barbarot, S. et al. French cohort of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and symptomatic inoperable plexiform neurofibromas: CASSIOPEA study. European Journal of Medical Genetics 2023; 66(5): 104734.
55. 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.
56. Blakeley, J. O., Plotkin, S. R. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. Neuro-Oncology 2016; 18(5): 624-38.

57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Telotristatethyl. [online]. Stand: 15.01.2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2133/2017-10-15_Nutzenbewertung-G-BA_Telotristatethyl-D-318.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2018.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Volanesorsen [online]. Stand: 15.11.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3197/2019-08-15_Nutzenbewertung-G-BA_Volanesorsen_D-469.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2019.
59. Hawker, G. A., Mian, S., Kendzerska, T., French, M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care & Research 2011; 63 Suppl 11: S240-52.
60. Jensen, M. P. The validity and reliability of pain measures in adults with cancer. Journal of Pain 2003; 4(1): 2-21.
61. Farrar, J. T., Young, J. P., Lamoreaux, L., Werth, J. L., Poole, R. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain 2001; 94: 149-58.
62. Kendrick, D. B., Strout, T. D. The minimum clinically significant difference in patient-assigned numeric scores for pain. American Journal of Emergency Medicine 2005; 23: 828-32.
63. Salaffi, F., Stancati, A., Alberto Silvestri, C., Ciapetti, A., Grassi, W. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. European Journal of Pain 2004; 8(4): 283-91.
64. Voepel-Lewis, T., Burke, C. N., Jeffreys, N., Malviya, S., Tait, A. R. Do 0-10 numeric rating scores translate into clinically meaningful pain measures for children? Anesthesia and Analgesia 2011; 112(2): 415-21.
65. Martin, S., Nelson Schmitt, S., Wolters, P. L., Abel, B., Toledo-Tamula, M. A. et al. Development and validation of the English Pain Interference Index and Pain Interference Index-Parent report. Pain Medicine 2015; 16(2): 367-73.
66. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Burosumab. [online]. Stand: 02.01.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3331/2019-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab_D-492.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2020.
67. HealthMeasures. Patient-Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS). Physical Function Scoring Manual [online]. Stand: 04.05.2021. URL: http://www.healthmeasures.net/administrator/components/com_instruments/uploads/PROMIS%20Physical%20Function%20Scoring%20Manual.pdf [Zugriff: 15.10.2025]. 2021.

68. Cella, D., Yount, S., Rothrock, N., Gershon, R., Cook, K. et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. Medical Care 2007; 45(5 Suppl 1): S3-s11.
69. Thissen, D., Liu, Y., Magnus, B., Quinn, H., Gipson, D. S. et al. Estimating minimally important difference (MID) in PROMIS pediatric measures using the scale-judgment method. Quality of Life Research 2016; 25(1): 13-23.
70. Medical Research Council (MRC). Aids to the examination of the peripheral nervous system. Memorandum No. 45. (superseding War Memorandum No. 7) [online]. Stand: 1976. URL: https://www.ukri.org/wp-content/uploads/2021/12/MRC-011221-AidsToTheExaminationOfThePeripheralNervousSystem.pdf [Zugriff: 15.10.2025]. 1976.
71. Ciesla, N., Dinglas, V., Fan, E., Kho, M., Kuramoto, J. et al. Manual muscle testing: a method of measuring extremity muscle strength applied to critically ill patients. J Vis Exp 2011(50).
72. Lafayette Instrument Company Inc. Grooved Pegboard Test. User's Manual. [online]. Stand: 28.10.2015. URL: http://www.limef.com/downloads/MAN-32025-forpdf-rev0.pdf [Zugriff: 15.10.2025]. 2015.
73. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff Voretigen Neparvovec [online]. Stand: 15.07.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3039/2019-04-15_Nutzenbewertung-G-BA-Voretigen-Neparvovec-D-436.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2019.
74. Plotkin, S. R., Davis, S. D., Robertson, K. A., Akshintala, S., Allen, J. et al. Sleep and pulmonary outcomes for clinical trials of airway plexiform neurofibromas in NF1. Neurology 2016; 87(7 Suppl 1): S13-20.
75. Harmatz, P., Cattaneo, F., Ardigò, D., Geraci, S., Hennermann, J. B. et al. Enzyme replacement therapy with velmanase alfa (human recombinant alpha-mannosidase): Novel global treatment response model and outcomes in patients with alpha-mannosidosis. Molecular Genetics and Metabolism 2018; 124(2): 152-60.
76. Perrot, S., Lantéri-Minet, M. Patients' Global Impression of Change in the management of peripheral neuropathic pain: Clinical relevance and correlations in daily practice. European Journal of Pain (London, England) 2019; 23(6): 1117-28.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Tisagenlecleucel (ALL) [online]. Stand: 01.07.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-529.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2020.
78. Varni, J. W., Burwinkle, T. M., Seid, M., Skarr, D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. Ambulatory Pediatrics 2003; 3(6): 329-41.

79. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Verfahrensordnung: Änderung zum 5. Kapitels – Änderung aus Anlass der Verordnung (EU) 2021/2282 EU-HTA sowie der Ersten Verordnung zur Änderung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung [online]. Stand: 17.07.2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11677/2025-07-17_VerfO_Aenderung-EU-HTA_TrG.pdf [Zugriff: 14.10.2025]. 2025.
80. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden. Version 7.0 [online]. Stand: 19.09.2023. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Zugriff: 16.10.2025]. 2023.
81. Dombi, E., Baldwin, A., Marcus, L. J., Fisher, M. J., Weiss, B. et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. New England Journal of Medicine 2016; 375(26): 2550-60.
82. Gross, A. M., Dombi, E., Wolters, P. L., Baldwin, A., Dufek, A. et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. Neuro-Oncology 2023; 25(10): 1883-94.
83. Gross, A. M., Achee, C., Hart, S. E., Brewer, L., Baldwin, A. et al. Selumetinib for children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: A plain language summary of SPRINT. Future Oncology (London, England) 2024; 20(14): 877-90.
84. Suenobu, S., Terashima, K., Akiyama, M., Oguri, T., Watanabe, A. et al. Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas: An open-label, phase I study. Neuro-oncology advances 2023; 5(1): vdad054.
85. Wang, Z., Zhang, X., Li, C., Liu, Y., Ge, X. et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of selumetinib in Chinese adult and paediatric patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: The primary analysis of a phase 1 open-label study. Clinical and translational medicine 2024; 14(3): e1589.
86. Viskochil, D., Wysocki, M., Learoyd, M., Sun, P., So, K. et al. Effect of food on selumetinib pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability in adolescents with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. Neurooncol Adv 2024; 6(1): vdae036.
87. Viskochil, D., Wysocki, M., Learoyd, M., Sun, P., So, K. et al. Correction to: Effect of food on selumetinib pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability in adolescents with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. Neurooncol Adv 2024; 6(1): vdae100.
88. Fisher, M. J., Basu, S., Dombi, E., Yu, J. Q., Widemann, B. C. et al. The role of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting plexiform neurofibroma progression. Journal of Neuro-Oncology 2008; 87(2): 165-71.
89. Kotch, C., Dombi, E., Shah, A. C., Smith, K., Brown, S. et al. Retrospective Cohort Analysis of the Impact of Puberty on Plexiform Neurofibroma Growth in Patients with Neurofibromatosis Type 1. Journal of Pediatrics 2023; 260: 113513.
90. Nguyen, R., Dombi, E., Widemann, B. C., Solomon, J., Fuensterer, C. et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. Orphanet Journal of Rare Diseases 2012; 7(75): 1-6.
91. Well, L., Döbel, K., Kluwe, L., Bannas, P., Farschtschi, S. et al. Genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type-1: NF1 whole gene deletions lead to high tumor-burden and increased tumor-growth. Plos Genetics 2021; 17(5): e1009517.

92. clinicaltrials.gov. A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hydrogen Sulfate in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). NCT01362803. National Cancer Institute (NCI) (Sponsor) [online]. Stand: 10.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01362803 [Zugriff: 15.10.2025]. 2025.
93. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase(MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). 2016-000847-16. National Cancer Institute (NCI) (Sponsor) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=D1532C00057 [Zugriff: 15.10.2025]. 0000.
94. clinicaltrials.gov. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN). NCT04495127. AstraZeneca (Sponsor) [online]. Stand: 26.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04495127 [Zugriff: 15.10.2025]. 2023.
95. clinicaltrials.gov. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). NCT04590235. AstraZeneca (Sponsor) [online]. Stand: 08.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04590235 [Zugriff: 15.10.2025]. 2025.
96. clinicaltrials.gov. Phase I Study to Assess the Effect of Food on the PK and Gastrointestinal Tolerability of Selumetinib in Adolescent Children With Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas. NCT05101148. AstraZeneca (Sponsor) [online]. Stand: 10.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05101148 [Zugriff: 15.10.2025]. 2025.
97. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). 2020-005648-52. AstraZeneca AB (Sponsor) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005648-52 [Zugriff: 15.10.2025]. 0000.
98. Clinical Trials Information System (CTIS). A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). 2024-517216-29-00. AstraZeneca AB (Sponsor) [online]. Stand: 11.08.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517216-29-00 [Zugriff: 15.10.2025]. 2025.
99. clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥1 to <7 Years With NF1-related Symptomatic, Inoperable PN (SPRINKLE). NCT05309668. AstraZeneca (Sponsor) [online]. Stand: 14.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05309668 [Zugriff: 15.10.2025]. 2025.

100. EU Clinical Trials Register (EU-CTR). A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). 2020-005608-20. AstraZeneca AB (Sponsor) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005608-20 [Zugriff: 15.10.2025]. 0000.
101. Clinical Trials Information System (CTIS). A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). 2023-506357-38-00. AstraZeneca AB (Sponsor) [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506357-38-00 [Zugriff: 15.10.2025]. 2024.
102. Arzneimittel-Informationssystem (AMIce). A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged >= 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). 2020-005608-20. AstraZeneca AB (Sponsor) [online]. URL: https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml [Zugriff: 15.10.2025]. 0000.
103. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). Vorgangsnummer 2021-08-15-D-714 [online]. Stand: 15.08.2021. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/726/ [Zugriff: 15.10.2025]. 2021.
104. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1532C00057: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINT Phase II Stratum 1). Long Term Efficacy and Safety Update. Clinical Study Report Addendum 1. Data on File. Stand: 05.04.2022. 2022.
105. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00013: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN). Addendum Clinical Study Report. Data on File. Stand: 09.08.2023. 2023.
106. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib (a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase [MEK] 1 Inhibitor) in Chinese Paediatric and Adult Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Stand: 14.10.2022. 2022.
107. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib (a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase [MEK] 1 Inhibitor) in Chinese Paediatric and Adult Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Clinical Study Report Addendum. Data on File. Stand: 13.12.2023. 2023.

108. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00015: A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). Data on File. Stand: 13.12.2022. 2022.
109. AstraZeneca. d1346C00011-csr-14-section-table-listing-figures. Stand: 24.11.2023. 2023.
110. Nguyen, R., Jett, K., Harris, G. J., Cai, W., Friedman, J. M. et al. Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. Journal of Neuro-Oncology 2014; 116(2): 307-13.
111. AstraZeneca. D1532C00057 – Phase II Stratum 1. Clinical Study Report Addendum. All Tables. Data on File. Stand: 24.03.2022. 2022.
112. AstraZeneca. D1532C00057 – Phase II Stratum 1. Clinical Study Report. All Figures. Data on File. Stand: 25.03.2022. 2022.
113. AstraZeneca. D1532C00057 – Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021. Batch 1. Stand: 04.2023. 2023.
114. AstraZeneca. D1532C00057 – Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021. Batch 8. Stand: 02.06.2023. 2023.
115. AstraZeneca. D1532C00057 – Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021. Korrektur PII. Stand: 24.05.2023. 2023.
116. AstraZeneca. D1532C00057 – Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021. Batch 2-4. Stand: 17.03.2023. 2023.
117. AstraZeneca. D1532C00057 – Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021. Batch 7. Stand: 22.06.2023. 2023.
118. Astrazeneca. D1532C00057 – Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021. Rücklaufquote Symptomcheckliste. Stand: 14.06.2023. 2023.
119. AstraZeneca. D1532C00057 – Post hoc-Analysen zum Datenschnitt vom 31.03.2021. Batch 6. Stand: 22.05.2023. 2023.
120. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan – D1532C00057: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244: HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type I (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 5.0. Data on File. Stand: 21.01.2019. 2019.
121. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan – D1346C00013: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN). Version 2.0. Data on File. Stand: 08.07.2020. 2020.
122. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan – D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Version 3.0. Data on File. Stand: 08.09.2022. 2022.

123. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan – D1346C00015: A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Toxicity and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). Version 1.0. Data on File. Stand: 11.05.2021. 2021.
124. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan – D1346C00004: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). Version 3.0. Data on File. Stand: 29.04.2024. 2024.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	22. September 2025	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	94
2	neurofibromatosis[a]	260
3	neurofibromatoses[a]	79
4	NF1 OR NF-1 OR NFI OR NF-I[a]	369
5	Recklinghausen*[a]	16
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	501
7	plexiform*[a]	152
8	PN OR PNs OR PNF OR PNFs[a]	10.385
9	MeSH descriptor: [Neurofibroma, Plexiform] explode all trees	15
10	#7 OR #8 OR #9	10.522
11	Selumetinib[a]	151
12	Koselugo[a]	1
13	AZD6244[a]	101
14	AZD 6244[a]	1
15	ARRY 142886[a]	61
16	ARRY142886[a]	4
17	L01EE04[a]	0
18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	182
19	#6 AND #10 AND #18	14
a: “word variations have been searched”		

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	22. September 2025
Zeitsegment	1974 bis 18. September 2025
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [28] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp neurofibromatosis type 1/	7.745
2	neurofibromatosis.mp.	30.035
3	neurofibromatoses.mp.	274
4	neurofibromatosis type 1.mp.	12.617
5	neurofibromatosis type I.mp.	1.330
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	672
7	type I neurofibromatosis.mp.	183
8	neurofibromatosis 1.mp.	2.372
9	neurofibromatosis I.mp.	154
10	NF1.mp.	14.922
11	NFI.mp.	1.950
12	NF-1.mp.	2.302
13	NF-I.mp.	228
14	neurofibromatoses type 1.mp.	4
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	4
19	neurofibromatoses I.mp.	1
20	Recklinghausen*.mp.	3.406
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	39.824
22	plexiform* neurofibroma*.mp.	2.405
23	plexiform* lesion*.mp.	554
24	plexiform* tumo*.mp.	96
25	plexiform* neuroma*.mp.	42
26	neurofibroma*, plexiform*.mp	127
27	(PN OR PNs).mp.	73.815
28	(PNF OR PNFs).mp.	3.728
29	elephantiasis neuromatos*.mp.	35
30	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	7

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	22. September 2025	
Zeitsegment	1974 bis 18. September 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [28] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
31	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30	79.944
32	exp selumetinib/	4.836
33	selumetinib.mp.	4.922
34	Koselugo.mp.	45
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	898
37	AZD 6244.mp.	1.285
38	ARRY142886.mp.	11
39	ARRY 142886.mp.	454
40	L01EE04.mp.	0
41	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	4.986
42	21 AND 31 AND 41	258
43	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	2.800.769
44	43 AND 42	14

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22. September 2025
Zeitsegment	1946 bis 19. September 2025
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [28] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Neurofibromatosis 1/	11.300
2	neurofibromatosis.mp.	21.023
3	neurofibromatoses.mp.	2.382
4	neurofibromatosis type 1.mp.	7.351
5	neurofibromatosis type I.mp.	920
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	520
7	type I neurofibromatosis.mp.	140
8	neurofibromatosis 1.mp.	12.276
9	neurofibromatosis I.mp.	109
10	NF1.mp.	8.534
11	NFI.mp.	2.576
12	NF-1.mp.	1.567
13	NF-I.mp.	192
14	neurofibromatoses type 1.mp.	2
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	3
19	neurofibromatoses I.mp.	0
20	Recklinghausen*.mp.	3.507
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	27.414
22	exp Neurofibroma, Plexiform/	801
23	plexiform* neurofibroma*.mp.	1.729
24	plexiform* lesion*.mp.	323
25	plexiform* tumo*.mp.	69
26	plexiform* neuroma*.mp.	53
27	neurofibroma*, plexiform*.mp.	842
28	(PN OR PNs).mp.	38.874
29	(PNF OR PNFs).mp.	1.995
30	elephantiasis neuromatos*.mp.	37

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	22. September 2025
Zeitsegment	1946 bis 19. September 2025
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [28] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

31	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	5
32	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	42.790
33	selumetinib.mp.	699
34	Koselugo.mp.	10
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	355
37	AZD 6244.mp.	515
38	ARRY142886.mp.	3
39	ARRY 142886.mp.	115
40	L01EE04.mp.	0
41	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	1.031
42	21 AND 32 AND 41	123
43	randomized controlled trial.pt. OR randomized.mp. OR placebo.mp.	1.231.613
44	42 AND 43	5

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Selumetinib

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	02. August 2024	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	90
2	neurofibromatosis[a]	238
3	neurofibromatoses[a]	72
4	NF1 OR NF-1 OR NFI OR NF-I[a]	347
5	Recklinghausen*[a]	16
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	469
7	plexiform*[a]	142
8	PN OR PNs OR PNF OR PNFs[a]	9.818
9	MeSH descriptor: [Neurofibroma, Plexiform] explode all trees	12
10	#7 OR #8 OR #9	9.950
11	Selumetinib[a]	147
12	Koselugo[a]	1
13	AZD6244[a]	99
14	AZD 6244[a]	1
15	ARRY 142886[a]	59
16	ARRY142886[a]	4
17	L01EE04[a]	0
18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	178
19	#6 AND #10 AND #18	10
a: “word variations have been searched”		

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Cochrane Library
Datum der Suche	22. September 2025
Zeitsegment	02. August 2024 bis 22. September 2025
Suchfilter	Keine Einschränkung

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	94
2	neurofibromatosis[a]	260
3	neurofibromatoses[a]	79
4	NF1 OR NF-1 OR NFI OR NF-I[a]	369
5	Recklinghausen*[a]	16
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	501
7	plexiform*[a]	152
8	PN OR PNs OR PNF OR PNFs[a]	10.385
9	MeSH descriptor: [Neurofibroma, Plexiform] explode all trees	15
10	#7 OR #8 OR #9	10.522
11	Selumetinib[a]	151
12	Koselugo[a]	1
13	AZD6244[a]	101
14	AZD 6244[a]	1
15	ARRY 142886[a]	61
16	ARRY142886[a]	4
17	L01EE04[a]	0
18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	182
19	#6 AND #10 AND #18	14
20	Einschränkung auf “Date added to CENTRAL trials database“ ab 02.08.2024	4
a: “word variations have been searched”		

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	02. August 2024	
Zeitsegment	1974 bis 01. August 2024	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp neurofibromatosis type 1/	6.527
2	neurofibromatosis.mp.	28.370
3	neurofibromatoses.mp.	279
4	neurofibromatosis type 1.mp.	11.437
5	neurofibromatosis type I.mp.	1.255
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	641
7	type I neurofibromatosis.mp.	170
8	neurofibromatosis 1.mp.	2.231
9	neurofibromatosis I.mp.	151
10	NF1.mp	13.409
11	NFI.mp.	1.690
12	NF-1.mp.	2.182
13	NF-I.mp.	225
14	neurofibromatoses type 1.mp.	4
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	4
19	neurofibromatoses I.mp.	1
20	Recklinghausen*.mp.	3.403
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	37.158
22	plexiform* neurofibroma*.mp.	2.140
23	plexiform* lesion*.mp.	538
24	plexiform* tumo*.mp.	91
25	plexiform* neuroma*.mp.	39
26	neurofibroma*, plexiform*.mp	112
27	(PN OR PNs).mp.	69.097
28	(PNF OR PNFs).mp.	3.181
29	elephantiasis neuromatos*.mp.	35
30	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	7

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	02. August 2024	
Zeitsegment	1974 bis 01. August 2024	
Suchfilter	Kein Filter	
31	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30	74.559
32	exp selumetinib/	3.987
33	selumetinib.mp.	4.074
34	Koselugo.mp.	35
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	796
37	AZD 6244.mp.	1.254
38	ARRY142886.mp.	10
39	ARRY 142886.mp.	433
40	L01EE04.mp.	0
41	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	4.466
42	21 AND 31 AND 41	177

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	22. September 2025	
Zeitsegment	02. August 2024 bis 19. September 2025	
Suchfilter	Kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp neurofibromatosis type 1/	7.746
2	neurofibromatosis.mp.	30.036
3	neurofibromatoses.mp.	274
4	neurofibromatosis type 1.mp.	12.618
5	neurofibromatosis type I.mp.	1.330
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	672
7	type I neurofibromatosis.mp.	183
8	neurofibromatosis 1.mp.	2.372
9	neurofibromatosis I.mp.	154
10	NF1.mp	14.923
11	NFI.mp.	1.951
12	NF-1.mp.	2.302
13	NF-I.mp.	228
14	neurofibromatoses type 1.mp.	4
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	4
19	neurofibromatoses I.mp.	1
20	Recklinghausen*.mp.	3.406
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	39.826
22	plexiform* neurofibroma*.mp.	2.405
23	plexiform* lesion*.mp.	554
24	plexiform* tumo*.mp.	96
25	plexiform* neuroma*.mp.	42
26	neurofibroma*, plexiform*.mp	127
27	(PN OR PNs).mp.	73.818
28	(PNF OR PNFs).mp.	3.728
29	elephantiasis neuromatos*.mp.	35
30	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	7

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	22. September 2025	
Zeitsegment	02. August 2024 bis 19. September 2025	
Suchfilter	Kein Filter	
31	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30	79.947
32	exp selumetinib/	4.836
33	selumetinib.mp.	4.922
34	Koselugo.mp.	45
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	898
37	AZD 6244.mp.	1.285
38	ARRY142886.mp.	11
39	ARRY 142886.mp.	454
40	L01EE04.mp.	0
41	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	4.986
42	21 AND 31 AND 41	258
43	limit 42 to dc=20240802-20250922	88

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	02. August 2024
Zeitsegment	1946 bis 01. August 2024
Suchfilter	Kein Filter

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Neurofibromatosis 1/	11.032
2	neurofibromatosis.mp.	20.219
3	neurofibromatoses.mp.	2.324
4	neurofibromatosis type 1.mp.	6.811
5	neurofibromatosis type I.mp.	877
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	501
7	type I neurofibromatosis.mp.	135
8	neurofibromatosis 1.mp.	11.976
9	neurofibromatosis I.mp.	107
10	NF1.mp.	7.808
11	NFI.mp.	2.331
12	NF-1.mp.	1.504
13	NF-I.mp.	192
14	neurofibromatoses type 1.mp.	2
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	3
19	neurofibromatoses I.mp.	0
20	Recklinghausen*.mp.	3.485
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	26.067
22	exp Neurofibroma, Plexiform/	756
23	plexiform* neurofibroma*.mp.	1.579
24	plexiform* lesion*.mp.	320
25	plexiform* tumo*.mp.	68
26	plexiform* neuroma*.mp.	53
27	neurofibroma*, plexiform*	797
28	(PN OR PNs).mp.	36.233
29	(PNF OR PNFs).mp.	1.820
30	elephantiasis neuromatos*.mp.	37

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	02. August 2024	
Zeitsegment	1946 bis 01. August 2024	
Suchfilter	Kein Filter	
31	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	5
32	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	39.881
33	selumetinib.mp.	597
34	Koselugo.mp.	6
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	349
37	AZD 6244.mp.	492
38	ARRY142886.mp.	3
39	ARRY 142886.mp.	113
40	L01EE04.mp.	0
41	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	926
42	21 AND 32 AND 41	85

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	22. September 2025
Zeitsegment	02. August 2024 bis 19. September 2025
Suchfilter	Kein Filter

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Neurofibromatosis 1/	11.300
2	neurofibromatosis.mp.	21.023
3	neurofibromatoses.mp.	2.382
4	neurofibromatosis type 1.mp.	7.351
5	neurofibromatosis type I.mp.	920
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	520
7	type I neurofibromatosis.mp.	140
8	neurofibromatosis 1.mp.	12.276
9	neurofibromatosis I.mp.	109
10	NF1.mp.	8.534
11	NFI.mp.	2.576
12	NF-1.mp.	1.567
13	NF-I.mp.	192
14	neurofibromatoses type 1.mp.	2
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	3
19	neurofibromatoses I.mp.	0
20	Recklinghausen*.mp.	3.507
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	27.414
22	exp Neurofibroma, Plexiform/	801
23	plexiform* neurofibroma*.mp.	1.729
24	plexiform* lesion*.mp.	323
25	plexiform* tumo*.mp.	69
26	plexiform* neuroma*.mp.	53
27	neurofibroma*, plexiform*	842
28	(PN OR PNs).mp.	38.874
29	(PNF OR PNFs).mp.	1.995
30	elephantiasis neuromatos*.mp.	37

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	22. September 2025	
Zeitsegment	02. August 2024 bis 19. September 2025	
Suchfilter	Kein Filter	
31	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	5
32	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	42.790
33	selumetinib.mp.	699
34	Koselugo.mp.	10
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	355
37	AZD 6244.mp.	515
38	ARRY142886.mp.	3
39	ARRY 142886.mp.	115
40	L01EE04.mp.	0
41	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	1.031
42	21 AND 32 AND 41	123
43	limit 42 to dt=20240802-20250922	37

Suche nach Studien mit BSC

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	07. Februar 2025	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	91
2	neurofibromatosis[a]	249
3	neurofibromatoses[a]	73
4	NF1 OR NF-1 OR NFI OR NF-I[a]	360
5	Recklinghausen*[a]	16
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	486
7	plexiform*[a]	143
8	PN OR PNs OR PNF OR PNFs[a]	10.148
9	MeSH descriptor: [Neurofibroma, Plexiform] explode all trees	12
10	#7 OR #8 OR #9	10.280
11	#6 AND #10	32
a: “word variations have been searched”		

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	22. September 2025	
Zeitsegment	07. Februar 2025 bis 22. September 2025	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	94
2	neurofibromatosis[a]	260
3	neurofibromatoses[a]	79
4	NF1 OR NF-1 OR NFI OR NF-I[a]	369
5	Recklinghausen*[a]	16
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	501
7	plexiform*[a]	152
8	PN OR PNs OR PNF OR PNFs[a]	10.385
9	MeSH descriptor: [Neurofibroma, Plexiform] explode all trees	15
10	#7 OR #8 OR #9	10.522
11	#6 AND #10	38
12	Einschränkung auf “Date added to CENTRAL trials database“ ab 07.02.2025	5
a: “word variations have been searched”		

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	06.02.2025
Zeitsegment	1974 bis 05.02.2025
Suchfilter	kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp neurofibromatosis type 1/	6.938
2	neurofibromatosis.mp.	28.600
3	neurofibromatoses.mp.	253
4	neurofibromatosis type 1.mp.	11.764
5	neurofibromatosis type I.mp.	1.267
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	641
7	type I neurofibromatosis.mp.	174
8	neurofibromatosis 1.mp.	2.215
9	neurofibromatosis I.mp.	150
10	NF1.mp.	13.841
11	NFI.mp.	1.811
12	NF-1.mp.	2.211
13	NF-I.mp.	225
14	neurofibromatoses type 1.mp.	4
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	4
19	neurofibromatoses I.mp.	1
20	Recklinghausen*.mp.	3.321
21	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	37.721
22	plexiform* neurofibroma*.mp.	2.175
23	plexiform* lesion*.mp.	541
24	plexiform* tumo*.mp.	88
25	plexiform* neuroma*.mp.	39
26	neurofibroma*, plexiform*.mp.	110
27	(PN OR PNs).mp.	70.156
28	(PNF or PNFs).mp.	3.263
29	elephantiasis neuromatos*.mp.	35
30	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	7

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	06.02.2025	
Zeitsegment	1974 bis 05.02.2025	
Suchfilter	kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
31	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	75.707
32	exp child/	3.275.202
33	child*.mp.	3.382.768
34	exp adolescent/	1.890.494
35	adolescen*.mp.	2.017.920
36	exp infant/	1.189.527
37	infant*.mp.	1.044.731
38	exp p?ediatrics/	131.954
39	p?ediatric*.mp.	894.622
40	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	5.105.025
41	21 and 31 and 40	1.031

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	22.09.2025
Zeitsegment	06.02.2025 bis 19.09.2025
Suchfilter	kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp neurofibromatosis type 1/	7.746
2	neurofibromatosis.mp.	30.036
3	neurofibromatoses.mp.	274
4	neurofibromatosis type 1.mp.	12.618
5	neurofibromatosis type I.mp.	1.330
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	672
7	type I neurofibromatosis.mp.	183
8	neurofibromatosis 1.mp.	2.372
9	neurofibromatosis I.mp.	154
10	NF1.mp.	14.923
11	NFI.mp.	1.951
12	NF-1.mp.	2.302
13	NF-I.mp.	228
14	neurofibromatoses type 1.mp.	4
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	4
19	neurofibromatoses I.mp.	1
20	Recklinghausen*.mp.	3.406
21	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	39.826
22	plexiform* neurofibroma*.mp.	2.405
23	plexiform* lesion*.mp.	554
24	plexiform* tumo*.mp.	96
25	plexiform* neuroma*.mp.	42
26	neurofibroma*, plexiform*.mp.	127
27	(PN OR PNs).mp.	73.818
28	(PNF or PNFs).mp.	3.728
29	elephantiasis neuromatos*.mp.	35
30	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	7

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	22.09.2025	
Zeitsegment	06.02.2025 bis 19.09.2025	
Suchfilter	kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
31	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30	79.947
32	exp child/	3.467.382
33	child*.mp.	3.582.402
34	exp adolescent/	2.000.860
35	adolescen*.mp.	2.134.550
36	exp infant/	1.251.712
37	infant*.mp.	1.101.293
38	exp p?ediatrics/	136.187
39	p?ediatric*.mp.	964.899
40	32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39	5.394.076
41	21 and 31 and 40	1.186
42	limit 41 to dd=20250206-20250922	152

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	06.02.2025
Zeitsegment	1946 bis 05.02.2025
Suchfilter	kein Filter

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp neurofibromatosis type 1/	11.153
2	neurofibromatosis.mp.	20.572
3	neurofibromatoses.mp.	2.346
4	neurofibromatosis type 1.mp.	7.043
5	neurofibromatosis type I.mp.	898
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	508
7	type I neurofibromatosis.mp.	139
8	neurofibromatosis 1.mp.	12.120
9	neurofibromatosis I.mp.	107
10	NF1.mp.	8.132
11	NFI.mp.	2.459
12	NF-1.mp.	1.532
13	NF-I.mp.	193
14	neurofibromatoses type 1.mp.	2
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	3
19	neurofibromatoses I.mp.	0
20	Recklinghausen*.mp.	3.493
21	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	26.680
22	exp Neurofibroma, Plexiform/	783
23	plexiform* neurofibroma*.mp.	1.643
24	plexiform* lesion*.mp.	322
25	plexiform* tumo*.mp.	69
26	plexiform* neuroma*.mp.	53
27	neurofibroma*, plexiform*.mp.	817
28	(PN OR PNs).mp.	37.354
29	(PNF or PNFs).mp.	1.888
30	elephantiasis neuromatos*.mp.	37

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	06.02.2025	
Zeitsegment	1946 bis 05.02.2025	
Suchfilter	kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
31	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	5
32	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	40.974
33	exp child/	2.25.0533
34	child*.mp.	2.916.176
35	exp adolescent/	2.305.496
36	adolescen*.mp.	2.410.622
37	exp infant/	1.300.001
38	infant*.mp.	1.456.125
39	exp p?ediatrics/	64.826
40	p?ediatric*.mp.	573.743
41	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	4.833.517
42	21 and 32 and 41	748

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	22.09.2025	
Zeitsegment	06.02.2025 bis 19.09.2025	
Suchfilter	kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp neurofibromatosis type 1/	11.300
2	neurofibromatosis.mp.	21.023
3	neurofibromatoses.mp.	2.382
4	neurofibromatosis type 1.mp.	7.351
5	neurofibromatosis type I.mp.	920
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	520
7	type I neurofibromatosis.mp.	140
8	neurofibromatosis 1.mp.	12.276
9	neurofibromatosis I.mp.	109
10	NF1.mp.	8.534
11	NFI.mp.	2.576
12	NF-1.mp.	1.567
13	NF-I.mp.	192
14	neurofibromatoses type 1.mp.	2
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	3
19	neurofibromatoses I.mp.	0
20	Recklinghausen*.mp.	3.507
21	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20	27.414
22	exp Neurofibroma, Plexiform/	801
23	plexiform* neurofibroma*.mp.	1.729
24	plexiform* lesion*.mp.	323
25	plexiform* tumo*.mp.	69
26	plexiform* neuroma*.mp.	53
27	neurofibroma*, plexiform*.mp.	842
28	(PN OR PNs).mp.	38.874
29	(PNF or PNFs).mp.	1.995
30	elephantiasis neuromatos*.mp.	37

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	22.09.2025	
Zeitsegment	06.02.2025 bis 19.09.2025	
Suchfilter	kein Filter	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
31	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	5
32	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	42.790
33	exp child/	2.287.933
34	child*.mp.	2.981.857
35	exp adolescent/	2.353.332
36	adolescen*.mp.	2.465.795
37	exp infant/	1.319.887
38	infant*.mp.	1.481.733
39	exp p?ediatrics/	65.774
40	p?ediatric*.mp.	600.900
41	33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40	4.942.519
42	21 and 32 and 41	783
43	limit 42 to dt=20250206-20250922	35

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	22. September 2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Condition or disease: Plexiform Neurofibroma OR neurofibromatosis Other terms: selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR AZD-6244 OR ARRY-142886 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04
Treffer	**32**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22. September 2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04) AND (plexiform* OR neurofibroma* OR NF1)
Treffer	**6**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	22. September 2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	selumetinib, Koselugo, 606143-52-6, AZD6244, AZD 6244, ARRY142886, ARRY 142886, L01EE04
Treffer	**6**

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Selumetinib

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	22. September 2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Condition or disease: Plexiform Neurofibroma OR neurofibromatosis Other terms: selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR AZD-6244 OR ARRY-142886 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04
Treffer	**32**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22. September 2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04) AND (plexiform* OR neurofibroma* OR NF1)
Treffer	**6**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	22. September 2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	selumetinib, Koselugo, 606143-52-6, AZD6244, AZD 6244, ARRY142886, ARRY 142886, L01EE04
Treffer	**6**

Suche nach Studien mit BSC

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	22. September 2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Condition or disease: Plexiform Neurofibroma OR neurofibromatosis OR Recklinghausen OR NF-1 OR NF1 OR “NF 1” OR NF-I OR “NF I” OR NFI
Treffer	**315**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	22. September 2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	plexiform OR “plexiform neurofibroma” OR Recklinghausen OR neurofibromatosis OR NF-1 OR NF1 OR “NF 1” OR NF-I OR “NF I” OR NFI
Treffer	**57**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	22. September 2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Plexiform, neurofibroma*, neurofibromatosis, Recklinghausen, NF-1, NF1, NF 1, NF-I, NF I, NFI
Treffer	**11**

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Selumetinib

Kriterium A1: Patientenpopulation (Indikation)

1. Adeyemi, A., Gross, A. M., Baldwin, A., Dombi, E., Widemann, B. C. et al. Selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma: Propensity score analysis of SPRINT vs. natural history control arm. Neuro-Oncology Advances 2025; 7(1): vdaf101.

2. Lemberg, K. M., Gross, A. M., Sproule, L. M., Liewehr, D. J., Dombi, E. et al. Anthropometric measurements of children with neurofibromatosis type I: impact of plexiform neurofibroma volume and treatment. Pediatric Research 2025; 97(6): 1918

3. Liu, F., Su, H., Wei, W. Disproportionality analysis of post-marketing safety concerns associated with selumetinib in the FDA adverse event reporting system. Scientific reports 2025; 15(1): 9218.

4. Passos, J., Soares, M. P., Salgado, D., Nunes, S., Cavaco, D. et al. A single-center case study series assessing the effect of selumetinib use in patients with neurofibromatosis-related plexiform neurofibromas. Neuro-Oncology Advances 2024; 6(1): vdae177.

Suche nach Studien mit BSC

Kriterium A1: Patientenpopulation (Indikation)

5. Akshintala, S., Baldwin, A., Liewehr, D. J., Goodwin, A., Blakeley, J. O. et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. Neuro-oncology 2020; 22(9): 1368-78.

6. Lemberg, K. M., Gross, A. M., Sproule, L. M., Liewehr, D. J., Dombi, E. et al. Anthropometric measurements of children with neurofibromatosis type I: impact of plexiform neurofibroma volume and treatment. Pediatric research 2025; 97(6): 1918.

7. Prada, C. E., Rangwala, F. A., Martin, L. J., Lovell, A. M., Saal, H. M. et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. The Journal of pediatrics 2012; 160(3): 461-7.

8. Widemann, B. C., Dombi, E., Gillespie, A., Wolters, P. L., Belasco, J. et al. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. Neuro-oncology 2014; 16(5): 707-18.

Kriterium A2: Intervention

9. Collins-Sawaragi, Y. C., Ferner, R., Vassallo, G., Agro, G., Eccles, S. et al. Location, symptoms, and management of plexiform neurofibromas in 127 children with neurofibromatosis 1, attending the National Complex Neurofibromatosis 1 service, 2018-2019. American journal of medical genetics. Part A 2022; 188(6): 1723-7.

10. Dombi, E., Solomon, J., Gillespie, A. J., Fox, E., Balis, F. M. et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. Neurology 2007; 68(9): 643-7.

11. Jakacki, R. I., Dombi, E., Steinberg, S. M., Goldman, S., Kieran, M. W. et al. Phase II trial of pegylated interferon alfa-2b in young patients with neurofibromatosis type 1 and unresectable plexiform neurofibromas. Neuro-oncology 2017; 19(2): 289-97.

12. Widemann, B. C., Babovic-Vuksanovic, D., Dombi, E., Wolters, P. L., Goldman, S. et al. Phase II trial of pirfenidone in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. Pediatric blood & cancer 2014; 61(9): 1598-602.

Kriterium A4: Endpunkte

13. Abdallah, C. Airway evaluation for magnetic resonance imaging sedation in pediatric patients with plexiform neurofibroma. Middle East journal of anaesthesiology 2012; 21(4): 631-4.

14. Avery, R. A., Dombi, E., Hutcheson, K. A., Acosta, M. T., Baldwin, A. M. et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1 and orbitotemporal plexiform neurofibromas. American journal of ophthalmology 2013; 155(6): 1089-94.e1.

15. Baker, M., Martin, S., Al Ghriwati, N., Little, P., Struemph, K. et al. Qualitative aspects of pain in children and adults with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: Causes, consequences, and communication. Journal of health psychology 2025: 13591053251343023.

16. Barton, B. The developmental trajectory of cognitive functioning in children with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. Developmental medicine and child neurology 2020; 62(8): 892.

17. Brons, B., Dhaenens, B., van Minkelen, R., Oostenbrink, R. Identification of the Determinants of Plexiform Neurofibroma Morbidity in Pediatric and Young Adult Neurofibromatosis Type 1 Patients: A Pilot Multivariate Approach. Cancers 2025; 17(1).

18. Dagalakis, U., Lodish, M., Dombi, E., Sinaii, N., Sabo, J. et al. Puberty and plexiform neurofibroma tumor growth in patients with neurofibromatosis type I. The Journal of pediatrics 2014; 164(3): 620-4.

19. Darrigo Junior, L. G., Ferraz, V. E. d. F., Cormedi, M. C. V., Araujo, L. H. H., Magalhaes, M. P. S. et al. Epidemiological profile and clinical characteristics of 491 Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. Brain and behavior 2022; 12(6): e2599.

20. Ejerskov, C., Farholt, S., Nielsen, F. S. K., Berg, I., Thomasen, S. B. et al. Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study. Oncology and therapy 2023; 11(1): 97-110.

21. Esposito, T., Schettino, C., Polverino, P., Allocca, S., Adelfi, L. et al. Synergistic Interplay between Curcumin and Polyphenol-Rich Foods in the Mediterranean Diet: Therapeutic Prospects for Neurofibromatosis 1 Patients. Nutrients 2017; 9(7).

22. Hofmann, S., Winkler, S., Baumann, M., Zellner, H. Quality of Life in Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1: A Single-Center Observational Study. Neuropediatrics 2023; 54(6): 430-2.

23. 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.

24. John, L., Singh, G., Dombi, E., Wolters, P. L., Martin, S. et al. Development and pilot validation of a novel disfigurement severity scale for plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1. Clinical trials (London, England) 2024; 21(2): 189-98.

25. Kang, E., Kim, Y.-M., Choi, Y., Lee, Y., Kim, J. et al. Whole-body MRI evaluation in neurofibromatosis type 1 patients younger than 3 years old and the genetic contribution to disease progression. Orphanet journal of rare diseases 2022; 17(1): 24.

26. Kim, A., Gillespie, A., Dombi, E., Goodwin, A., Goodspeed, W. et al. Characteristics of children enrolled in treatment trials for NF1-related plexiform neurofibromas. Neurology 2009; 73(16): 1273-9.

27. Lai, J.-S., Jensen, S. E., Charrow, J., Listernick, R. Patient Reported Outcomes Measurement Information System and Quality of Life in Neurological Disorders Measurement System to Evaluate Quality of Life for Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibroma. The Journal of pediatrics 2019; 206: 190-6.

28. Martin, S., Wolters, P. L., Toledo-Tamula, M. A., Schmitt, S. N., Baldwin, A. et al. Acceptance and commitment therapy in youth with neurofibromatosis type 1 (NF1) and chronic pain and their parents: A pilot study of feasibility and preliminary efficacy. American journal of medical genetics. Part A 2016; 170(6): 1462-70.

29. Meany, H., Dombi, E., Reynolds, J., Whatley, M., Kurwa, A. et al. 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) evaluation of nodular lesions in patients with Neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas (PN) or malignant peripheral nerve sheath tumors (MPNST). Pediatric blood & cancer 2013; 60(1): 59-64.

30. Moharir, M., London, K., Howman-Giles, R., North, K. Utility of positron emission tomography for tumour surveillance in children with neurofibromatosis type 1. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2010; 37(7): 1309-17.

31. Nguyen, R., Dombi, E., Akshintala, S., Baldwin, A., Widemann, B. C. Characterization of spinal findings in children and adults with neurofibromatosis type 1 enrolled in a natural history study using magnetic resonance imaging. Journal of neuro-oncology 2015; 121(1): 209-15.

32. Nguyen, R., Jett, K., Harris, G. J., Cai, W., Friedman, J. M. et al. Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. Journal of neuro-oncology 2014; 116(2): 307-13.

33. Nguyen, R., Kluwe, L., Fuensterer, C., Kentsch, M., Friedrich, R. E. et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. The Journal of pediatrics 2011; 159(4): 652-5.e2.

34. Nishida, Y., Ikuta, K., Ito, S., Urakawa, H., Sakai, T. et al. Limitations and benefits of FDG-PET/CT in NF1 patients with nerve sheath tumors: A cross-sectional/longitudinal study. Cancer science 2021; 112(3): 1114-22.

35. Poussaint, T. Y., Jaramillo, D., Chang, Y., Korf, B. Interobserver reproducibility of volumetric MR imaging measurements of plexiform neurofibromas. AJR. American journal of roentgenology 2003; 180(2): 419-23.

36. Pratt, L., Helfer, D., Weizman, L., Shofty, B., Constantini, S. et al. Tumor burden evaluation in NF1 patients with plexiform neurofibromas in daily clinical practice. Acta neurochirurgica 2015; 157(5): 855-61.

37. Reinert, C. P., Schuhmann, M. U., Bender, B., Gugel, I., La Fougere, C. et al. Comprehensive anatomical and functional imaging in patients with type I neurofibromatosis using simultaneous FDG-PET/MRI. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 2019; 46(3): 776-87.

38. Saltik, S., Basgul, S. S. [Quality of life in children with neurofibromatosis type 1, based on their mothers' reports]. Norofibromatozis Tip 1 Tanili Cocuklarda Annelerin Degerlendirmesine Gore Yasam Kalitesi 2013; 24(1): 25-34.

39. Schmalhofer, M.-L., Farschtschi, S., Kluwe, L., Mautner, V. F., Adam, G. et al. Whole-body MRI-based long-term evaluation of pediatric NF1 patients without initial tumor burden with evidence of newly developed peripheral nerve sheath tumors. Orphanet journal of rare diseases 2024; 19(1): 412.

40. Tucker, T., Friedman, J. M., Friedrich, R. E., Wenzel, R., Funsterer, C. et al. Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. Journal of medical genetics 2009; 46(2): 81-5.

41. Valeyrie-Allanore, L., Ismaili, N., Bastuji-Garin, S., Zeller, J., Wechsler, J. et al. Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumours: a retrospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1. The British journal of dermatology 2005; 153(1): 79-82.

42. Wolkenstein, P., Chaix, Y., Entz Werle, N., Amini-Adle, M., Barbarot, S. et al. French cohort of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and symptomatic inoperable plexiform neurofibromas: CASSIOPEA study. European journal of medical genetics 2023; 66(5): 104734.

43. 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.

44. Yang, X., Yoo, H. K., Amin, S., Cheng, W. Y., Sundaresan, S. et al. Clinical and humanistic burden among pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma in the USA. Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery 2022; 38(8): 1513-22.

Kriterium A5: Studientyp

45. Diekmann, L., Huther, W., Pfeiffer, R. A. [Unusual manifestations of neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) in childhood. Abdominal tumor with clitoris hypertrophy. Renal hypertension caused by renal artery stenosis. Monozygotic twins-plexiform neuroma in the head region and glaucoma]. Ungewohnliche Erscheinungsformen der Neurofibromatose (von Recklinghausensche Krankheit) IM Kindesalter. Abdominaltumor mit Klitorisvergrosserung. Renaler Hypertonus durch Nierenarterienstenose. Eineiige Zwillinge-Rankenneurome im Kopfbereich und Glaukom. 1967; 101(3): 191-222.

46. Gandhi, V. Plexiform neurofibromatosis. Indian pediatrics 2004; 41(6): 624.

47. Gruszkiewicz, J., Doron, Y., Gellei, B. Plexiform neurofibromatosis of the spine. Neurochirurgia 1972; 15(3): 99-106.

48. Imamoglu, M., Cay, A., Yaris, N., Yayla, S., Sarihan, H. Intestinal mesenteric involvement with plexiform neurofibroma in neurofibromatosis type 1. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society 2006; 48(3): 337-9.

49. Janss, A., Hiehle, J. F., Yachnis, A. T. Neurofibromatosis type 1. Medical and pediatric oncology 1995; 25(3): 213-22.

50. Kahwaji, G., Hamdan, A. L., Mufarij, A., Fuleihan, N. S. Plexiform neurofibroma of the sublingual gland. Otolaryngology-head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 2000; 122(6): 927.

51. Krajicek, S. E., Lopez Tintos, B., Allen, P. Subcutaneous tortuous nodules on the posterior lower extremity. Cutis 2016; 97(1): E12-4.

52. Listernick, R., Legius, E., Charrow, J. Gustatory flushing (auriculotemporal nerve syndrome) in children with neurofibromatosis type 1 and facial plexiform neurofibromas. The Journal of pediatrics 2011; 158(6): 1034.e1.

53. Rennert, R. C., Scott Pannell, J., Levy, M. L., Khalessi, A. A. Sphenoid wing dysplasia and plexiform neurofibroma in neurofibromatosis type 1. ANZ journal of surgery 2018; 88(7-8): E615-E6.

54. Serletis, D., Parkin, P., Bouffet, E., Shroff, M., Drake, J. M. et al. Massive plexiform neurofibromas in childhood: natural history and management issues. Journal of neurosurgery 2007; 106(5 Suppl): 363-7.

55. Ternberg, J. L., Winters, K. PLEXIFORM NEUROFIBROMATOSIS OF THE COLON AS A CAUSE OF CONGENITAL MEGACOLON. American journal of surgery 1965; 109: 663-5.

56. Vilas-Ferrol, I., Hernandez-Gimenez, M., Moya-Garcia, M. I., Menargues-Irles, M. A., Munoz-Nunez, C. et al. Intrahepatic plexiform neurofibroma in neurofibromatosis 1. Pediatric radiology 1998; 28(9): 733.

Kriterium A6: Publikationstyp

57. 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.

58. Seidel, J., Mentzel, H. J., Eichhorn, A., Casten, A., Kauf, E. et al. Neurofibromatosis type 1 (NF1) in childhood and adolescence. Manifestation and implications for diagnostics and treatment. Monatsschrift fur Kinderheilkunde 2005; 153(7): 664 EP - 71-SP - EP - 71.

59. Well, L., Jaeger, A., Kehrer-Sawatzki, H., Farschtschi, S., Avanesov, M. et al. The effect of pregnancy on growth-dynamics of neurofibromas in Neurofibromatosis type 1. PloS one 2020; 15(4): e0232031.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
[001]	NCT05825365	clinicaltrials.gov: NCT05825365. The Efficacy of Selumetinib in Chinese Paediatric Participants With Post-operative Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated PNs: A PhaseII, Multicenter, Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study [online]. Stand: 14.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05825365 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[002]	NCT01089101	clinicaltrials.gov: NCT01089101. A Phase 1 and Phase II and Re-Treatment Study of AZD6244 for Recurrent or Refractory Pediatric Low Grade Glioma [online]. Stand: 26.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01089101 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[003]	NCT06188741	clinicaltrials.gov: NCT06188741. Phase 2 Trial of Selumetinib for the Prevention of Plexiform Neurofibroma Growth and Morbidity in Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 08.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06188741 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[004]	NCT03095248	clinicaltrials.gov: NCT03095248. Phase 2 Trial of Selumetinib in Patients With Neurofibromatosis Type II Related Tumors [online]. Stand: 22.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03095248 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[005]	NCT04166409	clinicaltrials.gov: NCT04166409. A Phase 3 Randomized Non-Inferiority Study of Carboplatin and Vincristine Versus Selumetinib (NSC# 748727) in Newly Diagnosed or Previously Untreated Low-Grade Glioma (LGG) Not Associated With BRAFV600E Mutations or Systemic Neurofibromatosis Type 1 (NF1) [online]. Stand: 17.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04166409 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[006]	NCT03871257	clinicaltrials.gov: NCT03871257. A Phase 3 Randomized Study of Selumetinib Versus Carboplatin/Vincristine in Newly Diagnosed or Previously Untreated Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Associated Low-Grade Glioma (LGG) [online]. Stand: 28.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03871257 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[007]	NCT04576117	clinicaltrials.gov: NCT04576117. A Phase 3 Study of Selumetinib (NSC# 748727) or Selumetinib in Combination With Vinblastine for Non-NF1, Non-TSC Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Gliomas (LGGs) Lacking BRAFV600E or IDH1 Mutations [online]. Stand: 07.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576117 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[008]	NCT03649165	clinicaltrials.gov: NCT03649165. A Phase I, Open-label, Single-center Relative Bioavailability and Food Effect Randomized Crossover Study of New Granule and Capsule Formulations of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 08.11.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03649165 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1
[009]	NCT02407405	clinicaltrials.gov: NCT02407405. Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 12.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02407405 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[010]	NCT03109301	clinicaltrials.gov: NCT03109301. A Phase II Trial of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK1/2) Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) [online]. Stand: 05.04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03109301 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[011]	NCT04924608	clinicaltrials.gov: NCT04924608. A Phase III, Multicentre, International Study With a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04924608 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[012]	NCT02839720	clinicaltrials.gov: NCT02839720. Pilot Study of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) for Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Cutaneous Neurofibromas (CNF) [online]. Stand: 06.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02839720 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[013]	NCT03433183	clinicaltrials.gov: NCT03433183. SARC031: A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Combination With the mTOR Inhibitor Sirolimus for Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 26.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03433183 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[014]	NCT06620354	clinicaltrials.gov: NCT06620354. Prospective, One-arm, Phase II Clinical Study of Smeitinib Hydrosulfate Capsules for the Treatment of Patients With Type I Neurofibromatosis [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06620354 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2
[015]	NCT06621082	clinicaltrials.gov: NCT06621082. A Prospective, One-arm, Phase II Clinical Study of Smeitinib Hydrosulfate Capsules for the Treatment of Patients With Type I Neurofibromatosis After Surgery [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06621082 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2
[016]	NCT06735820	clinicaltrials.gov: NCT06735820. Early Phase Study to Evaluate the MEK Inhibitor Selumetinib With the MDM2 Inhibitor APG-115 in Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Pre-malignant and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 03.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06735820 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[017]	NCT03259633	clinicaltrials.gov: NCT03259633. An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 With Inoperable, Progressive/Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 01.05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03259633 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A5
[018]	NCT05891847	clinicaltrials.gov: NCT05891847. Non-interventional Study of Patients With Plexiform Neurofibromas and Neurofibromatosis Type I Starting Selumetinib in Russia [online]. Stand: 10.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05891847 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[019]	NCT06175637	clinicaltrials.gov: NCT06175637. Observational Study of the Effectiveness and Safety of the MEK 1/2 Inhibitor (MEKi) Koselugo (Selumetinib) in Pediatric Patients With Symptomatic, Inoperable, Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 24.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06175637 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[020]	NCT03326388	clinicaltrials.gov: NCT03326388. A Paediatric Phase I/II Study Of Intermittent Dosing Of The Mek-1 Inhibitor Selumetinib In Children With Neurofibromatosis Type-1 And Inoperable Plexiform Neurofibroma And/Or Progressive Optic Pathway Glioma [online]. Stand: 04.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03326388 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A5

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[021]	NCT04590235	clinicaltrials.gov: NCT04590235. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 30.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04590235 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[022]	NCT04495127	clinicaltrials.gov: NCT04495127. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 26.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04495127 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A5
[023]	NCT06502171	clinicaltrials.gov: NCT06502171. A Phase 1/1b/2 Study of Cabozantinib in Combination With Selumetinib for Plexiform Neurofibroma in Adults and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 27.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06502171 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[024]	NCT05253131	clinicaltrials.gov: NCT05253131. A Phase 1/2 Trial of the MEK Inhibitor Selumetinib and Bromodomain Inhibitor With Durvalumab (MEDI4736), a PD-L1 Antibody for Sarcomas Including Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (NF112) [online]. Stand: 08.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05253131 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[025]	NCT05101148	clinicaltrials.gov: NCT05101148. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib After Multiple Doses in Adolescent Children With Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 11.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05101148 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A5
[026]	NCT01362803	clinicaltrials.gov: NCT01362803. A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hydrogen Sulfate in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 04.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01362803 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[027]	NCT05309668	clinicaltrials.gov: NCT05309668. A Phase I/II, Single-Arm, Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥1 to <7 Years With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 14.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05309668 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[028]	NCT05388370	clinicaltrials.gov: NCT05388370. Post-Authorisation Safety Study of Paediatric Patients Initiating Selumetinib: A Multiple-Country Prospective Cohort Study [online]. Stand: 03.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388370 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[029]	NCT06360406	clinicaltrials.gov: NCT06360406. Real-World Treatment Study of Koselugo (Selumetinib) [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06360406 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[030]	NCT04879160	clinicaltrials.gov: NCT04879160. Systematically Assessing Changes in Plexiform Neurofibroma Related Disfigurement From Photographs of Subjects With Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Clinical Trial [online]. Stand: 22.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04879160 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A5
[031]	NCT05683678	clinicaltrials.gov: NCT05683678. US Selumetinib Registry [online]. Stand: 04.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05683678 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[032]	NCT06763315	clinicaltrials.gov: NCT06763315. The Efficacy, Safety, and Long-Term Prognosis of Low-Dose Selumetinib in the Treatment of Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas in Chinese Children: a Multicenter Randomized Controlled Trial [online]. Stand: 08.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06763315 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A6
EU-CTR			
[033]	2020-005607-39	EU-CTR: 2020-005607-39. A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005607-39 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[034]	2016-003904-29	EU-CTR: 2016-003904-29. International phase I/II expansion trial of the MEK inhibitor selumetinib in combination with dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory RAS-pathway mutated paediatric and adult Acute Lymphoblastic Leukaemia [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003904-29 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[035]	2017-002635-41	EU-CTR: 2017-002635-41. A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glaiom [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002635-41 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2
[036]	2016-000847-16	EU-CTR: 2016-000847-16. A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase(MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000847-16 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A5
[037]	2020-005608-20	EU-CTR: 2020-005608-20. A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005608-20 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A5
[038]	2020-005648-52	EU-CTR: 2020-005648-52. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005648-52 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A5
CTIS			
[039]	2023-507336-20-00	CTIS: 2023-507336-20-00. A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507336-20-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[040]	2022-500685-10-00	CTIS: 2022-500685-10-00. An Open-label Study to check Safety, Tolerability and medication behaviour of a capsule with AZD6244 in Patients with Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 19.09.2024. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500685-10-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[041]	2024-513934-40-00	CTIS: 2024-513934-40-00. Clinical utility of a next generation sequencing-based “oncochip” for therapeutic decision in metastatic breast cancer. Study SHARP [online]. Stand: 18.11.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513934-40-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[042]	2023-504624-25-00	CTIS: 2023-504624-25-00. A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD) [online]. Stand: 26.02.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504624-25-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[043]	2024-517216-29-00	CTIS: 2024-517216-29-00. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 11.08.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517216-29-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[044]	2023-506357-38-00	CTIS: 2023-506357-38-00. A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506357-38-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Suche nach Studien mit Selumetinib

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
[001]	NCT01089101	clinicaltrials.gov: NCT01089101. A Phase 1 and Phase II and Re-Treatment Study of AZD6244 for Recurrent or Refractory Pediatric Low Grade Glioma [online]. Stand: 26.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01089101 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[002]	NCT02407405	clinicaltrials.gov: NCT02407405. Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 12.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02407405 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[003]	NCT02839720	clinicaltrials.gov: NCT02839720. Pilot Study of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) for Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Cutaneous Neurofibromas (CNF) [online]. Stand: 06.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02839720 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[004]	NCT03109301	clinicaltrials.gov: NCT03109301. A Phase II Trial of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK1/2) Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) [online]. Stand: 05.04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03109301 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[005]	NCT03871257	clinicaltrials.gov: NCT03871257. A Phase 3 Randomized Study of Selumetinib Versus Carboplatin/Vincristine in Newly Diagnosed or Previously Untreated Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Associated Low-Grade Glioma (LGG) [online]. Stand: 28.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03871257 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[006]	NCT04166409	clinicaltrials.gov: NCT04166409. A Phase 3 Randomized Non-Inferiority Study of Carboplatin and Vincristine Versus Selumetinib (NSC# 748727) in Newly Diagnosed or Previously Untreated Low-Grade Glioma (LGG) Not Associated With BRAFV600E Mutations or Systemic Neurofibromatosis Type 1 (NF1) [online]. Stand: 17.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04166409 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[007]	NCT04576117	clinicaltrials.gov: NCT04576117. A Phase 3 Study of Selumetinib (NSC# 748727) or Selumetinib in Combination With Vinblastine for Non-NF1, Non-TSC Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Gliomas (LGGs) Lacking BRAFV600E or IDH1 Mutations [online]. Stand: 07.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576117 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[008]	NCT03649165	clinicaltrials.gov: NCT03649165. A Phase I, Open-label, Single-center Relative Bioavailability and Food Effect Randomized Crossover Study of New Granule and Capsule Formulations of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 08.11.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03649165 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[009]	NCT04924608	clinicaltrials.gov: NCT04924608. A Phase III, Multicentre, International Study With a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. Stand: 09.12.2024. URL: www [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[010]	NCT05253131	clinicaltrials.gov: NCT05253131. A Phase 1/2 Trial of the MEK Inhibitor Selumetinib and Bromodomain Inhibitor With Durvalumab (MEDI4736), a PD-L1 Antibody for Sarcomas Including Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (NF112) [online]. Stand: 08.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05253131 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[011]	NCT06188741	clinicaltrials.gov: NCT06188741. Phase 2 Trial of Selumetinib for the Prevention of Plexiform Neurofibroma Growth and Morbidity in Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 08.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06188741 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[012]	NCT03095248	clinicaltrials.gov: NCT03095248. Phase 2 Trial of Selumetinib in Patients With Neurofibromatosis Type II Related Tumors [online]. Stand: 22.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03095248 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[013]	NCT03433183	clinicaltrials.gov: NCT03433183. SARC031: A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Combination With the mTOR Inhibitor Sirolimus for Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 26.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03433183 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[014]	NCT06620354	clinicaltrials.gov: NCT06620354. Prospective, One-arm, Phase II Clinical Study of Smeitinib Hydrosulfate Capsules for the Treatment of Patients With Type I Neurofibromatosis [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06620354 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[015]	NCT06621082	clinicaltrials.gov: NCT06621082. A Prospective, One-arm, Phase II Clinical Study of Smeitinib Hydrosulfate Capsules for the Treatment of Patients With Type I Neurofibromatosis After Surgery [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06621082 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[016]	NCT06502171	clinicaltrials.gov: NCT06502171. A Phase 1/1b/2 Study of Cabozantinib in Combination With Selumetinib for Plexiform Neurofibroma in Adults and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 27.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06502171 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[017]	NCT03326388	clinicaltrials.gov: NCT03326388. A Paediatric Phase I/II Study Of Intermittent Dosing Of The Mek-1 Inhibitor Selumetinib In Children With Neurofibromatosis Type-1 And Inoperable Plexiform Neurofibroma And/Or Progressive Optic Pathway Glioma [online]. Stand: 04.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03326388 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2
[018]	NCT04879160	clinicaltrials.gov: NCT04879160. Systematically Assessing Changes in Plexiform Neurofibroma Related Disfigurement From Photographs of Subjects With Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Clinical Trial [online]. Stand: 22.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04879160 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A4
[019]	NCT05891847	clinicaltrials.gov: NCT05891847. Non-interventional Study of Patients With Plexiform Neurofibromas and Neurofibromatosis Type I Starting Selumetinib in Russia [online]. Stand: 10.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05891847 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[020]	NCT06360406	clinicaltrials.gov: NCT06360406. Real-World Treatment Study of Koselugo (Selumetinib) [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06360406 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[021]	NCT05683678	clinicaltrials.gov: NCT05683678. US Selumetinib Registry [online]. Stand: 04.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05683678 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A6
[022]	NCT03259633	clinicaltrials.gov: NCT03259633. An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 With Inoperable, Progressive/Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 01.05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03259633 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A6
[023]	NCT05388370	clinicaltrials.gov: NCT05388370. Post-Authorisation Safety Study of Paediatric Patients Initiating Selumetinib: A Multiple-Country Prospective Cohort Study [online]. Stand: 03.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388370 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A6
[024]	NCT06175637	clinicaltrials.gov: NCT06175637. Observational Study of the Effectiveness and Safety of the MEK 1/2 Inhibitor (MEKi) Koselugo (Selumetinib) in Pediatric Patients With Symptomatic, Inoperable, Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 24.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06175637 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A6

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[025]	NCT06763315	clinicaltrials.gov: NCT06763315. The Efficacy, Safety, and Long-Term Prognosis of Low-Dose Selumetinib in the Treatment of Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas in Chinese Children: a Multicenter Randomized Controlled Trial [online]. Stand: 08.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06763315 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A6
[026]	NCT06735820	clinicaltrials.gov: NCT06735820. Early Phase Study to Evaluate the MEK Inhibitor Selumetinib With the MDM2 Inhibitor APG-115 in Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Pre-malignant and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 03.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06735820 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A6
[027]	NCT05825365	clinicaltrials.gov: NCT05825365. The Efficacy of Selumetinib in Chinese Paediatric Participants With Post-operative Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated PNs: A PhaseII, Multicenter, Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study [online]. Stand: 14.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05825365 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A6
EU-CTR			
[028]	2020-005607-39	EU-CTR: 2020-005607-39. A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005607-39 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[029]	2016-003904-29	EU-CTR: 2016-003904-29. International phase I/II expansion trial of the MEK inhibitor selumetinib in combination with dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory RAS-pathway mutated paediatric and adult Acute Lymphoblastic Leukaemia [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003904-29 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[030]	2017-002635-41	EU-CTR: 2017-002635-41. A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glaiom [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002635-41 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2
CTIS			
[031]	2023-507336-20-00	CTIS: 2023-507336-20-00. A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507336-20-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[032]	2022-500685-10-00	CTIS: 2022-500685-10-00. An Open-label Study to check Safety, Tolerability and medication behaviour of a capsule with AZD6244 in Patients with Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 19.09.2024. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500685-10-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[033]	2024-513934-40-00	CTIS: 2024-513934-40-00. Clinical utility of a next generation sequencing-based “oncochip” for therapeutic decision in metastatic breast cancer. Study SHARP [online]. Stand: 18.11.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513934-40-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[034]	2023-504624-25-00	CTIS: 2023-504624-25-00. A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD) [online]. Stand: 26.02.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504624-25-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1

Suche nach Studien mit BSC

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
[001]	NCT05685836	clinicaltrials.gov: NCT05685836. 89Zr-Bevacizumab PET/CT Imaging of Vestibular Schwannomas for the Prediction of Bevacizumab Treatment Effect in Patients With Symptomatic Neurofibromatosis Type 2 [online]. Stand: 20.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05685836 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[002]	NCT05361811	clinicaltrials.gov: NCT05361811. Acceptance and Commitment Therapy for Caregivers of Children With a RASopathy: An Internal Pilot Feasibility Study and Follow-up Phase III Randomized Controlled Trial [online]. Stand: 03.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05361811 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[003]	NCT02471339	clinicaltrials.gov: NCT02471339. Acceptance and Commitment Training for Adolescents and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1, Plexiform Neurofibromas, and Chronic Pain: A Phase III Clinical Trial [online]. Stand: 14.06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02471339 [Zugriff: 22.09.2025]. 2022.	A1
[004]	NCT00684398	clinicaltrials.gov: NCT00684398. Adaptation and Quality of Life Among Adults With Neurofibromatosis Type I [online]. Stand: 16.12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00684398 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[005]	NCT01218152	clinicaltrials.gov: NCT01218152. Analysis of Circulating Tumor DNA in Plasma of Neurofibromatosis Type 1 Patients With MPNSTs Using Microarray CGH [online]. Stand: 11.10.2010. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01218152 [Zugriff: 22.09.2025]. 2010.	A1
[006]	NCT01218139	clinicaltrials.gov: NCT01218139. Analysis of Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis Type 1 Patients [online]. Stand: 11.10.2010. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01218139 [Zugriff: 22.09.2025]. 2010.	A1
[007]	NCT01445314	clinicaltrials.gov: NCT01445314. Analysis of Stored Data Collected From Individuals Administered Neurobehavioral Assessments on IRB-Approved Protocols [online]. Stand: 16.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01445314 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[008]	NCT06300502	clinicaltrials.gov: NCT06300502. Assessing the Efficacy of Repeat, Monthly Treatments of Cutaneous Neurofibromas (cNFs) [online]. Stand: 08.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06300502 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[009]	NCT07088991	clinicaltrials.gov: NCT07088991. Clinical and Demographic Characteristics of Adult Patients With NEurofibromatosis in RUSsia [online]. Stand: 10.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07088991 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[010]	NCT03090971	clinicaltrials.gov: NCT03090971. Clinical Assessment of the Use of Topical Liquid Diclofenac Following Laser Microporation of Cutaneous Neurofibromas in Patients With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 26.10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03090971 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A1
[011]	NCT00792883	clinicaltrials.gov: NCT00792883. Clinical Protocol Validation to Identify Prognostic Markers for Critical Care Pediatric Patients [online]. Stand: 28.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00792883 [Zugriff: 22.09.2025]. 2015.	A1
[012]	NCT03027401	clinicaltrials.gov: NCT03027401. Clinical Sequencing of Cancer and Tissue Repository: ClinOmics [online]. Stand: 08.10.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03027401 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A1
[013]	NCT03981510	clinicaltrials.gov: NCT03981510. Comparison of Gastrointestinal Motility in Healthy Children and Children With Constipation [online]. Stand: 25.11.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03981510 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A1
[014]	NCT02589912	clinicaltrials.gov: NCT02589912. Compassionate Use Arm - ABI541 Auditory Brainstem Implant for Neurofibromatosis Type 2 Patients With Deafness [online]. Stand: 06.12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02589912 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[015]	NCT06262113	clinicaltrials.gov: NCT06262113. A Decentralized Clinical Trial to Promote Evidence-Based Care for Underserved Patients With Neurofibromatosis 1 [online]. Stand: 09.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06262113 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[016]	NCT06120036	clinicaltrials.gov: NCT06120036. Dosing and Tolerability of Deoxycholic Acid Versus Polidocanol in the Treatment of Neurofibromatosis Type 1 Cutaneous Neurofibromas [online]. Stand: 21.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06120036 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[017]	NCT05521048	clinicaltrials.gov: NCT05521048. Doxycycline Injection of Cutaneous Schwannoma in Neurofibromatosis Type 2 [online]. Stand: 06.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05521048 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[018]	NCT01904448	clinicaltrials.gov: NCT01904448. An Early Feasibility Study of the Safety and Efficacy of the Nucleus 24 Auditory Brainstem Implant in Children With Cochlear or Cochlear Nerve Disorders Not Resulting From Neurofibromatosis Type II [online]. Stand: 05.07.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01904448 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[019]	NCT02246231	clinicaltrials.gov: NCT02246231. The Effect of Changes in Head Position on Magnetic Resonance Image Distortion in Patients With Auditory Implants [online]. Stand: 17.03.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02246231 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A1
[020]	NCT03081676	clinicaltrials.gov: NCT03081676. The Effect of GIP and GLP-1 on Insulin and Glucagon Secretion in Patients With HNF1A-diabetes Treated With or Without Sulphonylurea [online]. Stand: 27.06.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03081676 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[021]	NCT02153931	clinicaltrials.gov: NCT02153931. Effects of an Internet Support Group for Parents of a Child With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 31.01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02153931 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[022]	NCT05825365	clinicaltrials.gov: NCT05825365. The Efficacy of Selumetinib in Chinese Paediatric Participants With Post-operative Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated PNs: A PhaseII, Multicenter, Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study [online]. Stand: 14.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05825365 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[023]	NCT06132165	clinicaltrials.gov: NCT06132165. Efficacy of Skin Cooling in Reducing Pain Associated With Non-invasive Treatments of Neurofibromatosis Type 1 Cutaneous Neurofibromas [online]. Stand: 09.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06132165 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[024]	NCT00026780	clinicaltrials.gov: NCT00026780. Eligibility Screening and Tissue Procurement for the National Cancer Institute (NCI), Pediatric Oncology Branch (POB) Clinical Research Protocols [online]. Stand: 08.10.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00026780 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A1
[025]	NCT03359304	clinicaltrials.gov: NCT03359304. Establishment of Neurofibromatosis-associated Tumours Biobank for Future Genomic-based Research Aiming at Improved Outcome Prediction [online]. Stand: 02.12.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03359304 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A1
[026]	NCT04941027	clinicaltrials.gov: NCT04941027. Evaluating Genetic Modifiers of Cutaneous Neurofibromas in Adults with Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 02.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04941027 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[027]	NCT06147414	clinicaltrials.gov: NCT06147414. Evaluation of the Diagnostic Performance of Non-Invasive Prenatal Diagnosis for Single Gene Disorders [online]. Stand: 07.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06147414 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[028]	NCT02332902	clinicaltrials.gov: NCT02332902. Everolimus for Treatment of Disfiguring Cutaneous Lesions in Neurofibromatosis1-CRAD001CUS232T [online]. Stand: 20.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02332902 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[029]	NCT00863122	clinicaltrials.gov: NCT00863122. Exploration and Estimation of Intratumoral Concentration and Activity of Lapatinib in Vivo in Vestibular Schwannomas [online]. Stand: 12.01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00863122 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A1
[030]	NCT02282917	clinicaltrials.gov: NCT02282917. Exploratory Evaluation of AR-42 Histone Deacetylase Inhibitor in the Treatment of Vestibular Schwannoma and Meningioma [online]. Stand: 11.05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02282917 [Zugriff: 22.09.2025]. 2022.	A1
[031]	NCT01880749	clinicaltrials.gov: NCT01880749. Exploring the Activity of RAD001 in Vestibular Schwannomas and Meningiomas [online]. Stand: 13.05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01880749 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A1
[032]	NCT03050268	clinicaltrials.gov: NCT03050268. Familial Investigations of Childhood Cancer Predisposition [online]. Stand: 15.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03050268 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[033]	NCT07102394	clinicaltrials.gov: NCT07102394. Feasibility and Tolerability of IMLYGIC for the Treatment of Cutaneous Neurofibromas in Adults With NF1 [online]. Stand: 12.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07102394 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[034]	NCT02102256	clinicaltrials.gov: NCT02102256. A Feasibility Study of the Placement, Use, and Safety of the Nucleus 24 Auditory Brainstem Implant in Non-Neurofibromatosis Type 2 (NF2) Pediatric Patients [online]. Stand: 15.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02102256 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[035]	NCT01850225	clinicaltrials.gov: NCT01850225. A Feasibility Study of the Placement, Use, and Safety of the Nucleus 24 Auditory Brainstem Implant in Non-Neurofibromatosis Type 2 (NF2) Pediatric Patients [online]. Stand: 18.03.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01850225 [Zugriff: 22.09.2025]. 2015.	A1
[036]	NCT00921037	clinicaltrials.gov: NCT00921037. First Clinical Study of Erbium-YAG Laser Vaporisation of Cutaneous Neurofibromas [online]. Stand: 13.07.2011. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00921037 [Zugriff: 22.09.2025]. 2011.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[037]	NCT02422732	clinicaltrials.gov: NCT02422732. Functional Magnetic Resonance Imaging and Reading Deficit in Children With NF1 Children [online]. Stand: 19.08.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02422732 [Zugriff: 22.09.2025]. 2015.	A1
[038]	NCT06523582	clinicaltrials.gov: NCT06523582. Genetic Bases of Neuroendocrine Neoplasms in Mexican Patients [online]. Stand: 26.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06523582 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[039]	NCT01707836	clinicaltrials.gov: NCT01707836. Genetic Variation and Risk of Pediatric Brain Cancers [online]. Stand: 09.05.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01707836 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A1
[040]	NCT00588172	clinicaltrials.gov: NCT00588172. Genetic Variation in OCT1 and Response to Metformin [online]. Stand: 17.08.2010. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00588172 [Zugriff: 22.09.2025]. 2010.	A1
[041]	NCT05489783	clinicaltrials.gov: NCT05489783. Glioma Developmental and HyperActive Ras Tumor (DHART) Board [online]. Stand: 29.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05489783 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[042]	NCT04463316	clinicaltrials.gov: NCT04463316. GROWing Up With Rare GENEtic Syndromes ….When Children With Complex Genetic Syndromes Reach Adult Age [online]. Stand: 06.09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04463316 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[043]	NCT05119582	clinicaltrials.gov: NCT05119582. High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU), a Novel Method for Treatment of Cutaneous Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: Safety and Efficacy [online]. Stand: 16.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05119582 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[044]	NCT02584413	clinicaltrials.gov: NCT02584413. Hypotonia as a Clinical Predictor of Optic Pathway Glioma in Children With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 03.09.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02584413 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[045]	NCT02934256	clinicaltrials.gov: NCT02934256. Icotinib Hydrochloride Tablets Study for Patients With Neurofibromatosis Type 2 (NF2) and NF2-Related Tumors [online]. Stand: 09.09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02934256 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A1
[046]	NCT04085159	clinicaltrials.gov: NCT04085159. Immunotherapy Targeting Neurofibromatosis or Schwannomatosis [online]. Stand: 12.06.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04085159 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[047]	NCT03504501	clinicaltrials.gov: NCT03504501. Improvement of Synaptic Plasticity and Cognitive Function in RAS Pathway Disorders [online]. Stand: 30.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03504501 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[048]	NCT04774289	clinicaltrials.gov: NCT04774289. Incidence of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors Development in Patients With Neurofibromatosis Type 1 Receiving and Not Receiving Medical Therapies Directed at Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04774289 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[049]	NCT00512798	clinicaltrials.gov: NCT00512798. (Inhibition of NF-kB Signaling in Melanoma Therapy) A Phase I/II Clinical Trial of PS-341, a Proteasome Inhibitor, in Combination With an Extended Continuous Oral Schedule of Temozolomide in Patients With Advanced Refractory Solid Tumors With the Phase II Component Only in Patients With Melanoma [online]. Stand: 02.10.2012. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00512798 [Zugriff: 22.09.2025]. 2012.	A1
[050]	NCT04561765	clinicaltrials.gov: NCT04561765. Innovation in the Treatment of Persistent Pain in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1): Implementation of the iCanCope Mobile Application- Clinical Trial [online]. Stand: 30.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04561765 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[051]	NCT04374305	clinicaltrials.gov: NCT04374305. Innovative Trial for Understanding the Impact of Targeted Therapies in NF2-Related Schwannomatosis (INTUITT-NF2) [online]. Stand: 18.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04374305 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[052]	NCT03826940	clinicaltrials.gov: NCT03826940. Linking Inhibition From Molecular to Systems and Cognitive Levels: a Preclinical and Clinical Approach in Autism Spectrum Disorders and Neurofibromatosis [online]. Stand: 02.04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03826940 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A1
[053]	NCT00760331	clinicaltrials.gov: NCT00760331. A Long Term Follow up of a Cohort of Children With TCF2 Mutation:Evolution of Endocrine and Renal Function [online]. Stand: 13.08.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00760331 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1
[054]	NCT06287463	clinicaltrials.gov: NCT06287463. A Master Protocol for the Multi-Cohort, Open-Label, Phase 1/2 Study of DCC-3084 as Monotherapy and in Combination With Other Antitumor Agents in Participants With Advanced Malignancies Driven by the MAPK Pathway [online]. Stand: 23.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06287463 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[055]	NCT01885195	clinicaltrials.gov: NCT01885195. Modular Phase II Study to Link Targeted Therapy to Patients With Pathway Activated Tumors: Module 3 - MEK162 for Patients With RAS/RAF/MEK Activated Tumors [online]. Stand: 21.02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01885195 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A1
[056]	NCT00667836	clinicaltrials.gov: NCT00667836. Multi-center Project: Spinal Abnormalities in Neurofibromatosis Type1 (NF1) Patients [online]. Stand: 25.02.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00667836 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[057]	NCT05331105	clinicaltrials.gov: NCT05331105. A Multi-center, Open-label, Single-arm Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of HL-085 in the Treatment of Adult Participants With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 31.05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05331105 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[058]	NCT03221907	clinicaltrials.gov: NCT03221907. A Multi-center, Randomized, Double-blind, Parallel, Active-controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of ‚GLA5PR GLARS-NF1 Tab.' and ‚Pregabalin' in Peripheral Neuropathic Pain [online]. Stand: 19.03.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03221907 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[059]	NCT00303368	clinicaltrials.gov: NCT00303368. Multicenter Study of Tibial Dysplasia in Neurofibromatosis Type I (NF1) Patients [online]. Stand: 25.02.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00303368 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[060]	NCT02303769	clinicaltrials.gov: NCT02303769. A Multicenter, Randomized, Double -Blind, Parallel, Comparative, Phase III Study to Investigate the Efficacy and Safety of GL2702 GLARS-NF1 Tablet in BPH Patients With LUTS [online]. Stand: 25.02.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02303769 [Zugriff: 22.09.2025]. 2016.	A1
[061]	NCT03710564	clinicaltrials.gov: NCT03710564. A Multicenter, Randomized, Double-masked Phase 3a Study to Assess Safety and Efficacy of Brolucizumab 6 mg q4 Weeks Compared to Aflibercept 2 mg q4 Weeks in Patients With Neovascular Age-related Macular Degeneration (nAMD) With Persistent Retinal Fluid (MERLIN) [online]. Stand: 30.01.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03710564 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[062]	NCT03893643	clinicaltrials.gov: NCT03893643. Multicentre Prospective Observational Study: Resentment of Mucocutaneous Manifestations and the Value of Dermatological Examination in the Early Detection of Type 2 Neurofibromatosis in Children Under 15 Years of Age [online]. Stand: 28.03.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03893643 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[063]	NCT05954416	clinicaltrials.gov: NCT05954416. National Cohort for Evaluation of the Burden of Rare Skin Diseases [online]. Stand: 04.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954416 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[064]	NCT00314119	clinicaltrials.gov: NCT00314119. Natural History and Biology of Dermal Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 08.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00314119 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[065]	NCT05581511	clinicaltrials.gov: NCT05581511. Natural History Study of Cutaneous Neurofibromas in People With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 15.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05581511 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[066]	NCT00624234	clinicaltrials.gov: NCT00624234. Neurobiology and Treatment of Reading Disability in Neurofibromatosis Type 1 (NF-1) [online]. Stand: 08.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00624234 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[067]	NCT02397967	clinicaltrials.gov: NCT02397967. Neuropsychological Characterisation of Cognitive Deficits Involved in Reading Disability in Children With NF1 [online]. Stand: 26.03.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02397967 [Zugriff: 22.09.2025]. 2015.	A1
[068]	NCT01851135	clinicaltrials.gov: NCT01851135. Neuropsychological Impairment and Quality of Life in Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 06.07.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01851135 [Zugriff: 22.09.2025]. 2016.	A1
[069]	NCT00004483	clinicaltrials.gov: NCT00004483. NF2 Natural History Consortium [online]. Stand: 29.09.2005. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00004483 [Zugriff: 22.09.2025]. 2005.	A1
[070]	NCT06797570	clinicaltrials.gov: NCT06797570. Nocebo Effecten Verminderen in Kinderen Met ADHD: the NOVA Study [online]. Stand: 28.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06797570 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[071]	NCT02705651	clinicaltrials.gov: NCT02705651. Non-functioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NF-pNETs) in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1) Treated With Somatostatin Analogs (SA) Versus NO Treatment - a Prospective, Randomized, Controlled Multicenter Study [online]. Stand: 08.04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02705651 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[072]	NCT06239272	clinicaltrials.gov: NCT06239272. NRSTS2021, A Risk Adapted Study Evaluating Maintenance Pazopanib, Limited Margin, Dose-Escalated Radiation Therapy and Selinexor in Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma (NRSTS) [online]. Stand: 13.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06239272 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[073]	NCT06515860	clinicaltrials.gov: NCT06515860. Observational Trial of Liquid Biopsy for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor (MPNST) Among Participants With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 26.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06515860 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[074]	NCT06834438	clinicaltrials.gov: NCT06834438. An Open- Label, Single-arm, Dose-escalation Pilot Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of ST002 in the Treatment of Patients with NF2 Mutation-related Solid Tumors [online]. Stand: 19.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06834438 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[075]	NCT00427583	clinicaltrials.gov: NCT00427583. An Open-label Multicenter Phase II Study of Imatinib Mesylate Treatment of Patients With Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 07.08.2012. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00427583 [Zugriff: 22.09.2025]. 2012.	A1
[076]	NCT02587819	clinicaltrials.gov: NCT02587819. An Open-Label Phase 1 Investigation of the Safety and Tolerability of BSCT (Anti-nf-P2X7) 10% Ointment When Applied Twice Daily for 28 Days in Male and Female Patients With Basal Cell Carcinoma [online]. Stand: 14.04.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02587819 [Zugriff: 22.09.2025]. 2016.	A1
[077]	NCT07131722	clinicaltrials.gov: NCT07131722. An Open-Label, Dose-Finding, Phase 1/2a Study to Evaluate the Efficacy and Safety of PRG-N-01 in Patients With Neurofibromatosis Type II [online]. Stand: 20.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07131722 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[078]	NCT04283669	clinicaltrials.gov: NCT04283669. Open-label, Phase 2 Clinical Trial of Crizotinib for Children and Adults With Neurofibromatosis Type 2 and Progressive Vestibular Schwannomas [online]. Stand: 27.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04283669 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[079]	NCT01767792	clinicaltrials.gov: NCT01767792. Open-label, Phase 2 Study of Bevacizumab in Children and Young Adults With Neurofibromatosis 2 and Progressive Vestibular Schwannomas That Are Poor Candidates for Standard Treatment With Surgery or Radiation [online]. Stand: 12.02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01767792 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A1
[080]	NCT01868477	clinicaltrials.gov: NCT01868477. An Open-label, Phase II, Randomized, Pilot Study to Assess the Effect in Term of Erythroid Improvement of Deferasirox Combined With Erythropoietin Compared to Erythropoietin Alone in Patients With low-and Int-1-risk Myelodysplastic Syndrome [online]. Stand: 31.10.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01868477 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[081]	NCT02078401	clinicaltrials.gov: NCT02078401. Ophthalmological Screening and Follow-up of Optic Pathway Gliomas in Children With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 02.07.2014. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02078401 [Zugriff: 22.09.2025]. 2014.	A1
[082]	NCT02180867	clinicaltrials.gov: NCT02180867. Pazopanib Neoadjuvant Trial in Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas (PAZNTIS): A Phase II/III Randomized Trial of Preoperative Chemoradiation or Preoperative Radiation Plus or Minus Pazopanib (NSC# 737754) [online]. Stand: 11.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02180867 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[083]	NCT00030043	clinicaltrials.gov: NCT00030043. Penetrating Auditory Brainstem Implant for Neurofibromatosis 2 [online]. Stand: 25.03.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00030043 [Zugriff: 22.09.2025]. 2015.	A1
[084]	NCT03989115	clinicaltrials.gov: NCT03989115. Ph1b/2 Open-Label,Multicenter Dose-Esc & Dose-Exp Study of Combo RMC4630 & Cobimetinib in Participants w/Relapsed/Refractory Solid Tumors & Ph1b Study of RMC4630 w/Osimertinib in Participants w/EGFR Mutation+,Locally Adv or Meta NSCLC [online]. Stand: 26.06.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989115 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[085]	NCT01089101	clinicaltrials.gov: NCT01089101. A Phase 1 and Phase II and Re-Treatment Study of AZD6244 for Recurrent or Refractory Pediatric Low Grade Glioma [online]. Stand: 26.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01089101 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[086]	NCT00901849	clinicaltrials.gov: NCT00901849. Phase 1 Study of Tarceva and Rapamycin For Recurrent Low-Grad Gliomas in Children With or Without Neurofibromatosis Type 1 (NF1) [online]. Stand: 16.09.2014. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00901849 [Zugriff: 22.09.2025]. 2014.	A1
[087]	NCT05544019	clinicaltrials.gov: NCT05544019. A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Study of SGR-1505 as Monotherapy in Subjects With Mature B-Cell Malignancies [online]. Stand: 24.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05544019 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[088]	NCT03634982	clinicaltrials.gov: NCT03634982. A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Study of RMC-4630 Monotherapy in Adult Participants With Relapsed/Refractory Solid Tumors [online]. Stand: 01.09.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03634982 [Zugriff: 22.09.2025]. 2022.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[089]	NCT00125333	clinicaltrials.gov: NCT00125333. A Phase 1/2 Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Dose-Ranging Study to Evaluate the Safety of Repeated Topical Application of Three Concentrations of NF-kappaB Decoy in Adults With Mild-to-Moderate Atopic Dermatitis [online]. Stand: 19.11.2008. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00125333 [Zugriff: 22.09.2025]. 2008.	A1
[090]	NCT03678883	clinicaltrials.gov: NCT03678883. Phase 1/2 Study of 9-ING-41, a Glycogen Synthase Kinase-3 Beta (GSK-3β) Inhibitor, As a Single Agent and Combined with Chemotherapy, in Patients with Refractory Hematologic Malignancies or Solid Tumors [online]. Stand: 07.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03678883 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[091]	NCT06666348	clinicaltrials.gov: NCT06666348. A Phase 1/2 Study of Mirdametinib and Vinblastine for Newly Diagnosed or Previously Untreated Patients With Pediatric Low-grade Glioma and Activation of the MAPK Pathway [online]. Stand: 11.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06666348 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[092]	NCT05253131	clinicaltrials.gov: NCT05253131. A Phase 1/2 Trial of the MEK Inhibitor Selumetinib and Bromodomain Inhibitor With Durvalumab (MEDI4736), a PD-L1 Antibody for Sarcomas Including Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (NF112) [online]. Stand: 08.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05253131 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[093]	NCT06159166	clinicaltrials.gov: NCT06159166. A Phase 1/2a Open-label, Multicenter Dose Finding Study to Evaluate the Safety and Anti-tumor Activity of Mirdametinib Monotherapy in Adults With Neurofibromatosis 1 (NF1) and Cutaneous Neurofibromas (cNF) [online]. Stand: 23.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06159166 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[094]	NCT01207687	clinicaltrials.gov: NCT01207687. Phase 2 Study of Bevacizumab in Children and Adults With Neurofibromatosis Type 2 and Symptomatic Vestibular Schwannoma [online]. Stand: 27.08.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01207687 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1
[095]	NCT02986919	clinicaltrials.gov: NCT02986919. A Phase 2 Study of CPI-0610, a Small Molecule Inhibitor of Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins, in Patients With Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 11.09.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02986919 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1
[096]	NCT03190915	clinicaltrials.gov: NCT03190915. A Phase 2 Study of the MEK Inhibitor Trametinib (NSC# 763093) in Children With Relapsed or Refractory Juvenile Myelomonocytic Leukemia [online]. Stand: 16.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03190915 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[097]	NCT01661283	clinicaltrials.gov: NCT01661283. Phase 2 Study of the mTOR Inhibitor Everolimus in Combination With Bevacizumab in Patients With Sporadic and Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Refractory Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 06.03.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01661283 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[098]	NCT00911248	clinicaltrials.gov: NCT00911248. A Phase 2 Study to Assess the Efficacy, Safety, and Pharmacodynamic Activity of PTC299 in Patients With Neurofibromatosis Type 2 [online]. Stand: 12.04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00911248 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[099]	NCT05554354	clinicaltrials.gov: NCT05554354. Phase 2 Trial of Fulvestrant and Binimetinib in Patients With Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer With Inactivating or Inferred Inactivating NF1 Alterations: A ComboMATCH Treatment Trial [online]. Stand: 28.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05554354 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[100]	NCT03095248	clinicaltrials.gov: NCT03095248. Phase 2 Trial of Selumetinib in Patients With Neurofibromatosis Type II Related Tumors [online]. Stand: 22.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03095248 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[101]	NCT04166409	clinicaltrials.gov: NCT04166409. A Phase 3 Randomized Non-Inferiority Study of Carboplatin and Vincristine Versus Selumetinib (NSC# 748727) in Newly Diagnosed or Previously Untreated Low-Grade Glioma (LGG) Not Associated With BRAFV600E Mutations or Systemic Neurofibromatosis Type 1 (NF1) [online]. Stand: 17.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04166409 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[102]	NCT03871257	clinicaltrials.gov: NCT03871257. A Phase 3 Randomized Study of Selumetinib Versus Carboplatin/Vincristine in Newly Diagnosed or Previously Untreated Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Associated Low-Grade Glioma (LGG) [online]. Stand: 28.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03871257 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[103]	NCT01470209	clinicaltrials.gov: NCT01470209. A Phase I Study of BKM120 and Everolimus in Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 19.03.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01470209 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1
[104]	NCT01445405	clinicaltrials.gov: NCT01445405. Phase I Study of Bortezomib and Cetuximab Without or With Cisplatin in Combination With Radiation Therapy for Advanced Head and Neck Cancer [online]. Stand: 17.12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01445405 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[105]	NCT00352495	clinicaltrials.gov: NCT00352495. A Phase I Study of Vinblastine in Combination With Carboplatin for Children With Newly Diagnosed and Recurrent Low-Grade Gliomas [online]. Stand: 13.02.2014. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00352495 [Zugriff: 22.09.2025]. 2014.	A1
[106]	NCT01552434	clinicaltrials.gov: NCT01552434. A Phase I Trial of Bevacizumab, Temsirolimus Alone and in Combination With Valproic Acid, or Cetuximab in Patients With Advanced Malignancy and Other Indications [online]. Stand: 27.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01552434 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[107]	NCT02700230	clinicaltrials.gov: NCT02700230. Phase I Trial of Intratumoral Administration of a NIS-Expressing Derivative Manufactured from a Genetically Engineered Strain of Measles Virus in Patients with Unresectable or Recurrent Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor [online]. Stand: 27.09.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02700230 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[108]	NCT05831995	clinicaltrials.gov: NCT05831995. A Phase I, First-In-Human, Multicenter, Open Label, Dose Escalation and Dose Expansion Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABM-168 Administered Orally in Adult Patients with Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 06.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05831995 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[109]	NCT05438290	clinicaltrials.gov: NCT05438290. A Phase I, Open Label Study Employing the Topical Immunomodulator Diphencyprone to Treat Cutaneous Neurofibromas Associated With NF1 [online]. Stand: 06.05.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05438290 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[110]	NCT03649165	clinicaltrials.gov: NCT03649165. A Phase I, Open-label, Single-center Relative Bioavailability and Food Effect Randomized Crossover Study of New Granule and Capsule Formulations of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 08.11.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03649165 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1
[111]	NCT01415765	clinicaltrials.gov: NCT01415765. Phase I/II Study of MLN4924 Alone Followed by Dose-Adjusted EPOCH-Rituximab + MLN4924 With Gene Expression Profiling and Mutational Analysis in Relapsed/Refractory de Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma [online]. Stand: 17.12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01415765 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[112]	NCT04785287	clinicaltrials.gov: NCT04785287. Phase I/II Trial of Anti-CTLA4-NF mAb (BMS-986218) in Combination With Nivolumab and Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 05.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04785287 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[113]	NCT03872427	clinicaltrials.gov: NCT03872427. A Phase II Basket Trial of Glutaminase Inhibitor (BEGIN) Telaglenastat (CB-839) HCL in Patients With NF1 Aberrations, NF1 Mutant Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (MPNST), KEAP1/NRF2 and LKB1 Aberrant Tumors [online]. Stand: 19.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03872427 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[114]	NCT00754780	clinicaltrials.gov: NCT00754780. Phase II Clinical Trial of Pirfenidone for the Treatment of Patients With Neurofibromatosis Type I [online]. Stand: 19.03.2012. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00754780 [Zugriff: 22.09.2025]. 2012.	A1
[115]	NCT02129647	clinicaltrials.gov: NCT02129647. Phase II Study of Axitinib in Patients With Neurofibromatosis Type 2 and Progressive Vestibular Schwannomas [online]. Stand: 01.12.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02129647 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A1
[116]	NCT00326872	clinicaltrials.gov: NCT00326872. A Phase II Study of AZD2171 in Adult Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Extensive Plexiform and Paraspinal Neurofibromas [online]. Stand: 18.08.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00326872 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A1
[117]	NCT01419639	clinicaltrials.gov: NCT01419639. Phase II Study of Everolimus (RAD001) in Children and Adults With Neurofibromatosis Type 2 [online]. Stand: 18.07.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01419639 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A1
[118]	NCT02352844	clinicaltrials.gov: NCT02352844. Phase II Study of Everolimus in Patients With Advanced Solid Malignancies With TSC1, TSC2, NF1, NF2, or STK11 Mutations [online]. Stand: 02.10.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02352844 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1
[119]	NCT00973739	clinicaltrials.gov: NCT00973739. Phase II Study of Lapatinib in Children and Adults With Neurofibromatosis Type 2(NF2) and NF2-related Tumors [online]. Stand: 22.03.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00973739 [Zugriff: 22.09.2025]. 2016.	A1
[120]	NCT01158651	clinicaltrials.gov: NCT01158651. A Phase II Study of RAD001 (Everolimus) for Children With NeurF1 and Chemotherapy-Refractory Radiographic Progressive Low Grade Gliomas [online]. Stand: 05.02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01158651 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A1
[121]	NCT01338857	clinicaltrials.gov: NCT01338857. Phase II Study of Sorafenib in Children and Young Adults With Recurrent or Progressive Low-Grade Astrocytomas [online]. Stand: 17.02.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01338857 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[122]	NCT00004437	clinicaltrials.gov: NCT00004437. Phase II Study of the Multichannel Auditory Brain Stem Implant for Deafness Following Surgery for Neurofibromatosis 2 [online]. Stand: 25.03.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00004437 [Zugriff: 22.09.2025]. 2015.	A1
[123]	NCT01125046	clinicaltrials.gov: NCT01125046. Phase II Trial of Bevacizumab in Patients With Recurrent or Progressive Meningiomas [online]. Stand: 22.01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01125046 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A1
[124]	NCT00304083	clinicaltrials.gov: NCT00304083. Phase II Trial of Chemotherapy in Sporadic and Neurofibromatosis Type 1 Associated High Grade Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 18.09.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00304083 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1
[125]	NCT02315625	clinicaltrials.gov: NCT02315625. A Phase II Trial of Mutation-Targeted Therapy With Sunitinib or Everolimus in Patients With Advanced Low-or Intermediate Grade Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Pancreas With or Without Cytoreductive Surgery [online]. Stand: 09.09.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02315625 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A1
[126]	NCT04544007	clinicaltrials.gov: NCT04544007. A Phase II Trial of Poly-ICLC for Progressive, Previously Treated Low-Grade Gliomas in Children and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 21.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04544007 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[127]	NCT00589784	clinicaltrials.gov: NCT00589784. Phase II Trial of Sunitinib (SU011248) in Patients With Recurrent or Inoperable Meningioma [online]. Stand: 25.01.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00589784 [Zugriff: 22.09.2025]. 2016.	A1
[128]	NCT02407405	clinicaltrials.gov: NCT02407405. Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 12.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02407405 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[129]	NCT03109301	clinicaltrials.gov: NCT03109301. A Phase II Trial of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK1/2) Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) [online]. Stand: 05.04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03109301 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[130]	NCT01968590	clinicaltrials.gov: NCT01968590. A Phase II Trial on the Effect of Low-Dose Versus High-Dose Vitamin D Supplementation on Bone Mass in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) [online]. Stand: 25.05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01968590 [Zugriff: 22.09.2025]. 2022.	A1
[131]	NCT03232892	clinicaltrials.gov: NCT03232892. Phase II Trial to Evaluate Trametinib in Patients With Advanced NF1-mutant Non-small Cell Lung Cancer [online]. Stand: 03.12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03232892 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[132]	NCT05735717	clinicaltrials.gov: NCT05735717. Phase II, Open-Label, Prospective Study of T Cell Receptor Alpha/Beta Depletion (A/B TCD) Peripheral Blood Stem Cell (PBSC) Transplantation for Children and Adults With Hematological Malignancies [online]. Stand: 24.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05735717 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[133]	NCT04924608	clinicaltrials.gov: NCT04924608. A Phase III, Multicentre, International Study With a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. Stand: 09.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924608 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[134]	NCT03494829	clinicaltrials.gov: NCT03494829. Physical Activity, Motor Competence, Pulmonary Function, and Quality of Life in Children With Severe Spinal Disease [online]. Stand: 20.09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03494829 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A1
[135]	NCT02839720	clinicaltrials.gov: NCT02839720. Pilot Study of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) for Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Cutaneous Neurofibromas (CNF) [online]. Stand: 06.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02839720 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[136]	NCT00865644	clinicaltrials.gov: NCT00865644. Pilot Study of Topical Imiquimod 5% Cream for Treatment of Cutaneous Neurofibromas in Adults With Neurofibromatosis 1 [online]. Stand: 10.01.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00865644 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A1
[137]	NCT03757247	clinicaltrials.gov: NCT03757247. Prevalence of Constitutional Mismatch-repair Deficiency Among Suspected Neurofibromatosis Type 1/Legius Syndrome Children Without a Malignancy and Without a NF1 or SPRED1 Mutation [online]. Stand: 28.11.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03757247 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[138]	NCT00598351	clinicaltrials.gov: NCT00598351. A Prospective Natural History Study of Patients With Neurofibromatosis Type 2 (NF2) [online]. Stand: 09.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00598351 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[139]	NCT04759781	clinicaltrials.gov: NCT04759781. A Prospective Registry Study of a Primary Melanoma Gene-signature to Predict Sentinel Node (SN) Status and Determine Its Prognostic Value for More Accurate Staging of SN-negative Melanoma Patients [online]. Stand: 08.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04759781 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[140]	NCT06621082	clinicaltrials.gov: NCT06621082. A Prospective, One-arm, Phase II Clinical Study of Smeitinib Hydrosulfate Capsules for the Treatment of Patients With Type I Neurofibromatosis After Surgery [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06621082 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[141]	NCT03079999	clinicaltrials.gov: NCT03079999. Prospective, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Trial of Aspirin for Vestibular Schwannomas [online]. Stand: 14.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03079999 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[142]	NCT04474678	clinicaltrials.gov: NCT04474678. A Quality Improvement Project to Implement Psychosocial Care Standards in Clinical Practice in Pediatric Oncology „My Logbook! - I Know my Way Around!“ („Mein Logbuch - Ich Kenne Mich Aus!“) Development and Evaluation of a Consensus and Evidence Based Psychosocial Therapy Tool in a Preliminary Psychosocial Study on Therapy Optimization [online]. Stand: 09.01.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04474678 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[143]	NCT05180825	clinicaltrials.gov: NCT05180825. A Randomized and Controlled Phase II Protocol in Non NF1 Pediatric and AYA (Adolescent and Young Adults) Patients Bearing a Newly Diagnosed Low Grade Glioma With Wild Type BRAF Gene Comparing a Daily Oral MEK Inhibitor (Trametinib) Versus Weekly Vinblastine for 18 Months [online]. Stand: 08.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05180825 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[144]	NCT05913037	clinicaltrials.gov: NCT05913037. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-center Phase III Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of FCN-159 in Adult Patients With Symptomatic, Inoperable Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 06.03.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05913037 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[145]	NCT05005845	clinicaltrials.gov: NCT05005845. A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Parallel Group Phase 2 Dose-Response Study to Determine Safety and Effectiveness of Two Concentrations of NFX-179 Gel in Subjects With Cutaneous Neurofibromas [online]. Stand: 18.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05005845 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[146]	NCT04435665	clinicaltrials.gov: NCT04435665. A Randomized, Double-Blind, Vehicle-Controlled, Parallel Group Phase 2a Study to Determine Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamic Activity of NFX-179 Gel in Subjects With Cutaneous Neurofibromas [online]. Stand: 09.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04435665 [Zugriff: 22.09.2025]. 2022.	A1
[147]	NCT02955472	clinicaltrials.gov: NCT02955472. A Randomized, Open-label, Single Dose, Crossover Phase 1 Study to Compare the Pharmacokinetic Characteristics of GLA5PR GLARS-NF1 Tablet 150 mg and GLA5PR GLARS-NF3 Tablet 150 mg in Healthy Volunteers [online]. Stand: 12.04.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02955472 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A1
[148]	NCT02952937	clinicaltrials.gov: NCT02952937. A Randomized, Open-label, Single Dose, Crossover Phase 1 Study to Compare the Pharmacokinetic Characteristics of GLA5PR GLARS-NF1 Tablet 300 mg and GLA5PR GLARS-NF3 Tablet 300 mg in Healthy Volunteers [online]. Stand: 12.04.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02952937 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A1
[149]	NCT02327000	clinicaltrials.gov: NCT02327000. A Randomized, Open-label, Single Dose, Parallel Study to Evaluate the Pharmacokinetics Dose Proportionality of GLA5PR GLARS-NF1 Tablet in Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 30.12.2014. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02327000 [Zugriff: 22.09.2025]. 2014.	A1
[150]	NCT02072213	clinicaltrials.gov: NCT02072213. A Randomized, Open-label, Single-dose, Four-sequence, Four -Period Crossover Study to Investigate The Pharmacokinetics of GL2702 GLARS-NF1 and Omix Ocas® in Healthy Male Volunteers [online]. Stand: 10.01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02072213 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[151]	NCT02326987	clinicaltrials.gov: NCT02326987. A Randomized, Open, Single-dose, 3-treatment, 3-period, 6-sequence Crossover Study in Healthy Male Subjects to Evaluate the Pharmacokinetics of GLA5PR GLARS-NF1 Tablet 150mg and LYRICA® Capsule 75mg [online]. Stand: 30.12.2014. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02326987 [Zugriff: 22.09.2025]. 2014.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[152]	NCT02104323	clinicaltrials.gov: NCT02104323. Recombinant Human Endostatin Injection Study for Patients With Neurofibromatosis Type 2 (NF2) and NF2-Related Tumors by Continuous Intravenous Pumping [online]. Stand: 09.02.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02104323 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A1
[153]	NCT02435628	clinicaltrials.gov: NCT02435628. Relationship Between Psychosocial Factors, Health Literacy, Quality of Life and Satisfaction With Medical Visits in Adults With Neurofibromatosis 1, Neurofibromatosis 2, and Schwannomatosis [online]. Stand: 04.04.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02435628 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A1
[154]	NCT03406208	clinicaltrials.gov: NCT03406208. Resiliency Training for Adults With Neurofibromatosis Via Live Videoconferencing [online]. Stand: 08.09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03406208 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A1
[155]	NCT02811718	clinicaltrials.gov: NCT02811718. Resiliency Training for Patients With Neurofibromatosis Via Videoconferencing With Skype [online]. Stand: 17.08.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02811718 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1
[156]	NCT05849662	clinicaltrials.gov: NCT05849662. Risk Stratified Treatment for Patients With Newly Diagnosed Juvenile Myelomonocytic Leukemia: A Phase I/II Non-randomized Study of Trametinib and Azacitidine With or Without Chemotherapy (IND #164058) [online]. Stand: 12.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05849662 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[157]	NCT03433183	clinicaltrials.gov: NCT03433183. SARC031: A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Combination With the mTOR Inhibitor Sirolimus for Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 26.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03433183 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[158]	NCT02831257	clinicaltrials.gov: NCT02831257. A Single Arm Phase 2 Study of the Dual mTORC1/mTORC2 Inhibitor AZD2014 Provided on an Intermittent Schedule for Neurofibromatosis 2 Patients With Progressive or Symptomatic Meningiomas [online]. Stand: 13.06.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02831257 [Zugriff: 22.09.2025]. 2022.	A1
[159]	NCT01345136	clinicaltrials.gov: NCT01345136. A Single Arm, Monocenter Phase II Trial of RAD001 as Monotherapy in the Treatment of Neurofibromatosis Type 2 - Related Vestibular Schwannoma [online]. Stand: 13.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01345136 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[160]	NCT01412892	clinicaltrials.gov: NCT01412892. A Single Arm, Multicenter Phase II a Trial of RAD001 as Monotherapy in the Treatment of Neurofibromatosis 1 Related Internal Plexiform Neurofibromas That Cannot be Removed by Surgery [online]. Stand: 14.11.2014. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01412892 [Zugriff: 22.09.2025]. 2014.	A1
[161]	NCT01490476	clinicaltrials.gov: NCT01490476. A Single Arm, Single Center, Phase II Trial of RAD001 as Monotherapy in the Treatment of Neurofibromatosis Type 2 - Related Vestibular Schwannoma [online]. Stand: 23.05.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01490476 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A1
[162]	NCT05779527	clinicaltrials.gov: NCT05779527. A Single Case Experimental Design Study of an Online Mindful-parenting Intervention for Parents of Children Living With a Visible Difference [online]. Stand: 22.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05779527 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[163]	NCT03932253	clinicaltrials.gov: NCT03932253. A Single-arm Phase Ia/Ib Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK Characteristics and Anti-tumor Activity of FCN-159 in Patients With Advanced Melanoma Harboring NRAS Aberration(Ia)and NRAS/NF1 Mutation(Ib) [online]. Stand: 27.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03932253 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[164]	NCT00844129	clinicaltrials.gov: NCT00844129. Spinal Abnormalities in Neurofibromatosis Type 1 (NF1) [online]. Stand: 03.05.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00844129 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1
[165]	NCT02479360	clinicaltrials.gov: NCT02479360. A Study Investigating the Inter- and Intra- Rater Reliability of a Battery of Functional Standardised Outcome Measures in Neurofibromatosis 1 [online]. Stand: 06.10.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02479360 [Zugriff: 22.09.2025]. 2015.	A1
[166]	NCT03617276	clinicaltrials.gov: NCT03617276. A Study Investigating the Inter- and Intra- Rater Reliability of Functional Outcome Measures in Neurofibromatosis 2 [online]. Stand: 06.08.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03617276 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1
[167]	NCT05186870	clinicaltrials.gov: NCT05186870. A Study Investigating the Test- and Retest Reliability of a Battery of Functional Standardised Outcome Measures in Adults With Neurofibromatosis 1 [online]. Stand: 03.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05186870 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[168]	NCT02718131	clinicaltrials.gov: NCT02718131. A Study of INFUSE Bone Graft (Recombinant Human Bone Morphogenetic Protein-2/Absorbable Collagen Sponge) in the Treatment of Tibial Pseudarthrosis in Neurofibromatosis 1 (NF1) [online]. Stand: 27.10.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02718131 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A1
[169]	NCT01736267	clinicaltrials.gov: NCT01736267. Study of Nucleus 24 and ABI541 Auditory Brainstem Implants (ABI) in Adult Non-Neurofibromatosis Type 2 Subjects [online]. Stand: 06.05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01736267 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A1
[170]	NCT01864291	clinicaltrials.gov: NCT01864291. Study of the Nucleus 24 and ABI541 Auditory Brainstem Implants in Pediatric Non-Neurofibromatosis Type 2 [online]. Stand: 02.06.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01864291 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A1
[171]	NCT06222203	clinicaltrials.gov: NCT06222203. Surveillance for Malignant Transformation of Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Peripheral Nerve Sheath Tumors (PNST) [online]. Stand: 19.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06222203 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[172]	NCT02777775	clinicaltrials.gov: NCT02777775. Targeting the Mechanisms Underlying Cutaneous Neurofibroma Formation in NF1: A Clinical Translational Approach [online]. Stand: 24.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02777775 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[173]	NCT04730583	clinicaltrials.gov: NCT04730583. Tolerability of Device Based Therapies for Neurofibromatosis Type 1 Cutaneous Neurofibromas [online]. Stand: 21.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04730583 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[174]	NCT01031901	clinicaltrials.gov: NCT01031901. Topical Rapamycin Therapy to Alleviate Cutaneous Manifestations of Tuberous Sclerosis Complex and Neurofibromatosis 1 [online]. Stand: 27.02.2012. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01031901 [Zugriff: 22.09.2025]. 2012.	A1
[175]	NCT02211768	clinicaltrials.gov: NCT02211768. Transformation of Plexiform Neurofibromas to Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis Type 1: Clinical, Histopathologic, and Genomic Analysis [online]. Stand: 01.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02211768 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[176]	NCT05130866	clinicaltrials.gov: NCT05130866. A Two-staged, Phase 2/3, Randomized, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of REC-2282 in Participants With Progressive NF2 Mutated Meningiomas [online]. Stand: 01.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05130866 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[177]	NCT01702922	clinicaltrials.gov: NCT01702922. Understanding the Perceived Influence of Childhood Cancer and NF1 on the Parents' Marital/Partner Relationship: A Descriptive Study [online]. Stand: 31.07.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01702922 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[178]	NCT00824278	clinicaltrials.gov: NCT00824278. The Use of a Distress Thermometer in a Pediatric Research Setting: An Exploratory, Pilot Study [online]. Stand: 17.12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00824278 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[179]	NCT01222728	clinicaltrials.gov: NCT01222728. Using Positron Emission Tomography (PET) to Predict Intracranial Tumor Growth in Neurofibromatosis Type II (NF2) Patients [online]. Stand: 17.12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01222728 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A1
[180]	NCT01639950	clinicaltrials.gov: NCT01639950. Validation of the English Version of the Pain Interference Index and the Pain Rating Scale in Children, Adolescents, and Adults With Chronic Illness and Their Parents [online]. Stand: 21.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01639950 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[181]	NCT00686738	clinicaltrials.gov: NCT00686738. Validity Verification of Indices Utilizing TGF-b1, NF-kB, PET/CT, and MRS Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Osteosarcoma Patients [online]. Stand: 23.03.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00686738 [Zugriff: 22.09.2025]. 2016.	A1
[182]	NCT00111384	clinicaltrials.gov: NCT00111384. Variation in Gene Expression in Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 11.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00111384 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[183]	NCT04890132	clinicaltrials.gov: NCT04890132. Vestibular Precision: Physiology & Pathophysiology [online]. Stand: 16.03.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04890132 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A1
[184]	NCT06381570	clinicaltrials.gov: NCT06381570. VICTORY: A Pilot Study to Investigate Safety and Efficacy of Weekly Combination of Intravenous Vinblastine With Oral Type II RAF Inhibitor Tovorafenib in Pediatric Patients With Recurrent/Progressive RAF Altered Low Grade Gliomas [online]. Stand: 15.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06381570 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[185]	NCT03210285	clinicaltrials.gov: NCT03210285. Whole Exome Sequencing (WES) of NF2-associated in Comparison to Sporadic Vestibular Schwannomas - Correlation With Clinical Data [online]. Stand: 23.07.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03210285 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[186]	NCT06693284	clinicaltrials.gov: NCT06693284. A Window of Opportunity Trial of Mirdametinib Plus Vorinostat for NF1 Associated, H3K27 Trimethylation Deficient Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor [MPNST] [online]. Stand: 14.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06693284 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[187]	NCT00924196	clinicaltrials.gov: NCT00924196. Natural History Study and Longitudinal Assessment of Children, Adolescents, and Adults With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 24.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00924196 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[188]	NCT00021541	clinicaltrials.gov: NCT00021541. A Phase II Randomized, Cross-Over, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of the Farnesyltransferase Inhibitor R115777 in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type I and Progressive Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 17.04.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00021541 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A1
[189]	NCT06735820	clinicaltrials.gov: NCT06735820. Early Phase Study to Evaluate the MEK Inhibitor Selumetinib With the MDM2 Inhibitor APG-115 in Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Pre-malignant and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 03.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06735820 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[190]	NCT02256124	clinicaltrials.gov: NCT02256124. The Effect of Lamotrigine on Cognitive Deficits Associated With Neurofibromatosis Type 1: a Phase II Randomized Controlled Multi-centre Trial (NF1-EXCEL) [online]. Stand: 14.04.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02256124 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A2
[191]	NCT06763315	clinicaltrials.gov: NCT06763315. The Efficacy, Safety, and Long-Term Prognosis of Low-Dose Selumetinib in the Treatment of Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas in Chinese Children: a Multicenter Randomized Controlled Trial [online]. Stand: 08.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06763315 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[192]	NCT05028166	clinicaltrials.gov: NCT05028166. Individual Patient Compassionate Use of Mirdametinib [online]. Stand: 15.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05028166 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2
[193]	NCT03259633	clinicaltrials.gov: NCT03259633. An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 With Inoperable, Progressive/Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 01.05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03259633 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A2

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[194]	NCT07024394	clinicaltrials.gov: NCT07024394. A Long-term Follow-up Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ruvometinib Tablets (FCN-159 Tablets) in Pediatric Participants With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 17.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07024394 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[195]	NCT04461886	clinicaltrials.gov: NCT04461886. A Long-term Study of NPC-12G Gel in Neurofibromatosis Type I [online]. Stand: 24.05.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04461886 [Zugriff: 22.09.2025]. 2022.	A2
[196]	NCT04439318	clinicaltrials.gov: NCT04439318. MATCH Treatment Subprotocol S1: Phase II Study of Trametinib in Patients With Tumors With NF1 Mutations [online]. Stand: 07.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04439318 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[197]	NCT00846430	clinicaltrials.gov: NCT00846430. Medical Treatment of „High-Risk“ Neurofibromas in Patients With Type 1 Neurofibromatosis: A Clinical Trial of Sequential Medical Therapies [online]. Stand: 30.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00846430 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A2
[198]	NCT06104488	clinicaltrials.gov: NCT06104488. A Multi-Center Phase I Dose Escalation Study of Avutometinib, a RAF/MEK Clamp, in Pediatric Patients With Refractory or Recurrent Solid Tumors Harboring Activating MAPK Pathway Alterations [online]. Stand: 23.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06104488 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[199]	NCT04954001	clinicaltrials.gov: NCT04954001. A Multi-center, Open-label, Single-arm Phase I Dose-escalation and Phase II Dose-expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, PK Characteristics and Anti-tumor Activity of FCN-159 in Adult and Pediatric Participants With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 12.11.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04954001 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2
[200]	NCT05891847	clinicaltrials.gov: NCT05891847. Non-interventional Study of Patients With Plexiform Neurofibromas and Neurofibromatosis Type I Starting Selumetinib in Russia [online]. Stand: 10.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05891847 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[201]	NCT03513757	clinicaltrials.gov: NCT03513757. An Observer-blinded Randomized Study of Propofol Infusion vs Bolus Dexmedetomidine and Propofol Sedation for Pediatric Magnetic Resonance Imaging [online]. Stand: 21.02.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03513757 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A2
[202]	NCT03975829	clinicaltrials.gov: NCT03975829. An Open Label, Multi-center Roll-over Study to Assess Long-term Effect in Pediatric Patients Treated With Tafinlar (Dabrafenib) and/or Mekinist (Trametinib) [online]. Stand: 09.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03975829 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[203]	NCT02124772	clinicaltrials.gov: NCT02124772. An Open-Label, Dose-Escalation, Phase I/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the MEK Inhibitor Trametinib in Children and Adolescents Subjects With Cancer or Plexiform Neurofibromas and Trametinib in Combination With Dabrafenib in Children and Adolescents With Cancers Harboring V600 Mutations [online]. Stand: 14.07.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02124772 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A2
[204]	NCT03326388	clinicaltrials.gov: NCT03326388. A Paediatric Phase I/II Study Of Intermittent Dosing Of The Mek-1 Inhibitor Selumetinib In Children With Neurofibromatosis Type-1 And Inoperable Plexiform Neurofibroma And/Or Progressive Optic Pathway Glioma [online]. Stand: 04.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03326388 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2
[205]	NCT04750928	clinicaltrials.gov: NCT04750928. A Phase 0/I/II Study of the Cyclin-Dependent Kinase(CDK)4/6 Inhibitor Abemaciclib for Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Atypical Neurofibromas [online]. Stand: 04.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04750928 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[206]	NCT04590235	clinicaltrials.gov: NCT04590235. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 30.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04590235 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[207]	NCT04495127	clinicaltrials.gov: NCT04495127. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 26.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04495127 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A2
[208]	NCT06299839	clinicaltrials.gov: NCT06299839. A Phase 1 Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PAS-004, a MEK (1/2) Inhibitor, in Patients With MAPK Pathway-driven Advanced Solid Tumors With a Documented RAS, NF1, or RAF Mutation or Patients Who Have Failed BRAF/MEK Inhibition [online]. Stand: 21.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06299839 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[209]	NCT04800822	clinicaltrials.gov: NCT04800822. A Phase 1, Open-Label, Multi-Center, Dose Escalation and Dose Expansion Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Preliminary Evidence of Anti-Tumor Activity of PF-07284892 (ARRY-558) as a Single Agent and in Combination Therapy in Participants With Advanced Solid Tumors [online]. Stand: 22.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04800822 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2
[210]	NCT06502171	clinicaltrials.gov: NCT06502171. A Phase 1/1b/2 Study of Cabozantinib in Combination With Selumetinib for Plexiform Neurofibroma in Adults and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 27.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06502171 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[211]	NCT04534283	clinicaltrials.gov: NCT04534283. A Phase 2 Basket Trial of an ERK1/2 Inhibitor (LY3214996) in Combination With Abemaciclib for Patients Whose Tumors Harbor Pathogenic Alterations in BRAF, RAF1, MEK1/2, ERK1/2, and NF1 [online]. Stand: 07.08.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04534283 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2
[212]	NCT03688568	clinicaltrials.gov: NCT03688568. Phase 2 Study of Imatinib in Children With Neurofibromatosis and Airway Tumors [online]. Stand: 12.02.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03688568 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A2
[213]	NCT03363217	clinicaltrials.gov: NCT03363217. A Phase 2 Study of Trametinib for Patients With Pediatric Glioma or Plexiform Neurofibroma With Refractory Tumor and Activation of the MAPK/ERK Pathway [online]. Stand: 27.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03363217 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A2
[214]	NCT06188741	clinicaltrials.gov: NCT06188741. Phase 2 Trial of Selumetinib for the Prevention of Plexiform Neurofibroma Growth and Morbidity in Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 08.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06188741 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[215]	NCT02096471	clinicaltrials.gov: NCT02096471. A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor PD-0325901 in Adolescents and Adults With NF1-Associated Morbid Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 10.01.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02096471 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A2
[216]	NCT06541847	clinicaltrials.gov: NCT06541847. A Phase 2, Open-Label, Single Arm, Non-Controlled, Single-Stage Study to Evaluate the Safety and Effects of HLX-1502 in Patients With Plexiform Neurofibroma and Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 06.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06541847 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[217]	NCT03962543	clinicaltrials.gov: NCT03962543. A Phase 2b Trial of the MEK 1/2 Inhibitor (MEKi) PD-0325901 in Adult and Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated Inoperable Plexiform Neurofibromas (PNs) That Are Causing Significant Morbidity [online]. Stand: 07.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03962543 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[218]	NCT04576117	clinicaltrials.gov: NCT04576117. A Phase 3 Study of Selumetinib (NSC# 748727) or Selumetinib in Combination With Vinblastine for Non-NF1, Non-TSC Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Gliomas (LGGs) Lacking BRAFV600E or IDH1 Mutations [online]. Stand: 07.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576117 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[219]	NCT00716469	clinicaltrials.gov: NCT00716469. Phase I Clinical Study of the Safety of Photodynamic Therapy (PDT) Using Intratumoral Delivery of Non-coherent Light for Photoactivation of LS11 in Children With Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 15.04.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00716469 [Zugriff: 22.09.2025]. 2015.	A2
[220]	NCT05107037	clinicaltrials.gov: NCT05107037. A Phase I Clinical Trial to Evaluate the Tolerability and Pharmacokinetics of TQ-B3234 Capsules in Chinese Patients With Type I Neurofibromatosis (Neurofibromatosis and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors) [online]. Stand: 04.11.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05107037 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A2
[221]	NCT00053937	clinicaltrials.gov: NCT00053937. Phase I Trial Of Pirfenidone In Children With Neurofibromatosis Type 1 And Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 30.04.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00053937 [Zugriff: 22.09.2025]. 2015.	A2
[222]	NCT02415153	clinicaltrials.gov: NCT02415153. A Phase I Trial of Pomalidomide for Children With Recurrent, Progressive, or Refractory CNS Tumors [online]. Stand: 25.04.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02415153 [Zugriff: 22.09.2025]. 2022.	A2
[223]	NCT00727233	clinicaltrials.gov: NCT00727233. Phase I Trial of the Raf Kinase and Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar) in Children and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1 and Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 12.12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00727233 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A2
[224]	NCT02390752	clinicaltrials.gov: NCT02390752. Phase I Trial of TURALIO (Pexidartinib, PLX3397) in Children and Young Adults With Refractory Leukemias and Refractory Solid Tumors Including Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Associated Plexiform Neurofibromas (PN) and Tenosynovial Giant Cell Tumor (TGCT) [online]. Stand: 08.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02390752 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[225]	NCT05101148	clinicaltrials.gov: NCT05101148. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib After Multiple Doses in Adolescent Children With Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 11.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05101148 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[226]	NCT01362803	clinicaltrials.gov: NCT01362803. A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hydrogen Sulfate in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 04.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01362803 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[227]	NCT04201457	clinicaltrials.gov: NCT04201457. Phase I/II Trial of Dabrafenib, Trametinib, and Hydroxychloroquine (HCQ) for BRAF V600E-mutant or Trametinib and HCQ for BRAF Fusion/Duplication Positive or NF1-associated Recurrent or Progressive Gliomas in Children and Young Adults [online]. Stand: 04.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04201457 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[228]	NCT05309668	clinicaltrials.gov: NCT05309668. A Phase I/II, Single-Arm, Open Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥1 to <7 Years With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: 14.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05309668 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[229]	NCT05011019	clinicaltrials.gov: NCT05011019. Phase Ib Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of AL2846 Capsules in Chinese Patients With Type I Neurofibromatosis (Neurofibromatosis and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors) [online]. Stand: 21.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05011019 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2
[230]	NCT01553149	clinicaltrials.gov: NCT01553149. A Phase II Randomized Trial of Lenalidomide (NSC # 703813) in Pediatric Patients With Recurrent, Refractory or Progressive Juvenile Pilocytic Astrocytomas and Optic Pathway Gliomas [online]. Stand: 07.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01553149 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[231]	NCT03231306	clinicaltrials.gov: NCT03231306. A Phase II Study of Binimetinib in Children and Adults With NF1 Associated Plexiform Neurofibromas (PNOC010) [online]. Stand: 02.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03231306 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[232]	NCT02101736	clinicaltrials.gov: NCT02101736. A Phase II Study of Cabozantinib (XL184) for Plexiform Neurofibromas in Subjects With Neurofibromatosis Type 1 in Children and Adults [online]. Stand: 24.05.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02101736 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A2
[233]	NCT01673009	clinicaltrials.gov: NCT01673009. Phase II Study of Gleevec/Imatinib Mesylate (STI-571, NCS 716051) in Neurofibromatosis (NF1) Patients With Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 06.04.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01673009 [Zugriff: 22.09.2025]. 2016.	A2
[234]	NCT02177825	clinicaltrials.gov: NCT02177825. Phase II Study of Imatinib Mesylate in Neurofibromatosis Type I Patients Aged 2 to 21 With Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 08.04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02177825 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A2
[235]	NCT01365468	clinicaltrials.gov: NCT01365468. A Phase II Study of RAD001 in the Treatment of Patients With Plexiform Neurofibromas (PN) Associated With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) [online]. Stand: 12.05.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01365468 [Zugriff: 22.09.2025]. 2016.	A2
[236]	NCT00634270	clinicaltrials.gov: NCT00634270. A Phase II Study of the mTOR Inhibitor Sirolimus in Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 17.11.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00634270 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A2
[237]	NCT00396019	clinicaltrials.gov: NCT00396019. A Phase II Trial of Peginterferon Alfa-2b (PEG-Intron) for Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 06.11.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00396019 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A2
[238]	NCT00076102	clinicaltrials.gov: NCT00076102. Phase II Trial of Pirfenidone in Children, Adolescents, and Young Adults With Neurofibromatosis Type 1 and Progressive Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 23.04.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00076102 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A2
[239]	NCT01682811	clinicaltrials.gov: NCT01682811. Photodynamic Therapy for Benign Dermal Neurofibromas Using Levulan Kerastick For Topical Solution, Plus Illumination With Red Light [online]. Stand: 18.06.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01682811 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A2
[240]	NCT01140360	clinicaltrials.gov: NCT01140360. Pilot Study of Gleevec/Imatinib Mesylate (STI-571, NSC 716051) in Neurofibromatosis (NF1) Patient With Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 02.07.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01140360 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A2

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[241]	NCT03531814	clinicaltrials.gov: NCT03531814. Pilot Study of Medication Adherence in Children, Adolescents, and Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) on Clinical Treatment Trials [online]. Stand: 11.06.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03531814 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2
[242]	NCT00657202	clinicaltrials.gov: NCT00657202. Pilot Study of Ranibizumab (Lucentis) for Neurofibromas Associated With Neurofibromatosis 1 [online]. Stand: 07.07.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00657202 [Zugriff: 22.09.2025]. 2016.	A2
[243]	NCT01402817	clinicaltrials.gov: NCT01402817. A Pilot Study of Sutent®/Sunitinib (SU11248), an Oral Multi-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor in Subjects With NF-1 Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 14.03.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01402817 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A2
[244]	NCT01275586	clinicaltrials.gov: NCT01275586. Pilot Study of Tasigna®/Nilotinib (AMN107) in Neurofibromatosis (NF1) Patients With Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 12.04.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01275586 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A2
[245]	NCT05388370	clinicaltrials.gov: NCT05388370. Post-Authorisation Safety Study of Paediatric Patients Initiating Selumetinib: A Multiple-Country Prospective Cohort Study [online]. Stand: 03.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388370 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[246]	NCT06620354	clinicaltrials.gov: NCT06620354. Prospective, One-arm, Phase II Clinical Study of Smeitinib Hydrosulfate Capsules for the Treatment of Patients With Type I Neurofibromatosis [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06620354 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2
[247]	NCT06360406	clinicaltrials.gov: NCT06360406. Real-World Treatment Study of Koselugo (Selumetinib) [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06360406 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[248]	NCT01567787	clinicaltrials.gov: NCT01567787. Spinal Tumor Proton Protocol [online]. Stand: 10.02.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01567787 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A2
[249]	NCT05363267	clinicaltrials.gov: NCT05363267. Study of Nutraceutical Intervention With High Phenolic Extra Virgin Olive Oil and Curcumin for Neurofibromatosis, Type 1 (NF1) [online]. Stand: 04.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05363267 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[250]	NCT04879160	clinicaltrials.gov: NCT04879160. Systematically Assessing Changes in Plexiform Neurofibroma Related Disfigurement From Photographs of Subjects With Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Clinical Trial [online]. Stand: 22.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04879160 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2
[251]	NCT02728388	clinicaltrials.gov: NCT02728388. Topical Photodynamic Therapy (PDT) With Levulan® Kerastick® for Benign Dermal Neurofibromas Phase II [online]. Stand: 08.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02728388 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[252]	NCT03741101	clinicaltrials.gov: NCT03741101. Treatment of NF1-related Plexiform Neurofibroma With Trametinib; a Single Arm, Open-label Trial With the Goals of Volumetric Partial Remission and Pain Relief [online]. Stand: 11.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03741101 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2
[253]	NCT03454035	clinicaltrials.gov: NCT03454035. Ulixertinib (BVD-523) in Combination With Palbociclib in Patients With Advanced Solid Tumors With Expansion Cohort in Previously Treated Metastatic Pancreatic Cancer and Metastatic RAS-mutant and NF1-mutant (no BRAFV600 Mutations) Melanoma [online]. Stand: 11.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03454035 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[254]	NCT05683678	clinicaltrials.gov: NCT05683678. US Selumetinib Registry [online]. Stand: 04.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05683678 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[255]	NCT00030264	clinicaltrials.gov: NCT00030264. Vinblastine/Methotrexate For Severe Progressive Plexiform Neurofibromas: A Phase II Study [online]. Stand: 08.08.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00030264 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A2
[256]	NCT04481035	clinicaltrials.gov: NCT04481035. Antioxidant Therapy With N-acetylcysteine for Learning and Motor Behavior in Children With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 31.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04481035 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A4
[257]	NCT04481048	clinicaltrials.gov: NCT04481048. Antioxidant Therapy With N-acetylcysteine for Motor Behavior and/or Learning in Children With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 09.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04481048 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A4
[258]	NCT01626846	clinicaltrials.gov: NCT01626846. Cognitive Impairments, Self-Esteem & Academic Performance in Teenagers With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 25.06.2012. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01626846 [Zugriff: 22.09.2025]. 2012.	A4

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[259]	NCT02436746	clinicaltrials.gov: NCT02436746. The Cognitive Variability in Neurofibromatosis Type I and Tuberous Sclerosis Complex Monozygotic Twins [online]. Stand: 07.05.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02436746 [Zugriff: 22.09.2025]. 2015.	A4
[260]	NCT04856514	clinicaltrials.gov: NCT04856514. Effectiveness of a Telehealth Group for Improving Peer Relationships for Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 27.04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04856514 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A4
[261]	NCT04860362	clinicaltrials.gov: NCT04860362. Effectiveness of a Telehealth Group for Improving Peer Relationships for Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 26.04.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04860362 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A4
[262]	NCT05199376	clinicaltrials.gov: NCT05199376. Evaluation of Percutaneous Cryotherapy in the Treatment of Plexiform Neurofibromas and Unresectable Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1 (NF1) [online]. Stand: 09.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05199376 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A4
[263]	NCT05149469	clinicaltrials.gov: NCT05149469. Evaluation of Preimplantation Genetic Diagnosis for Neurofibromatosis Type 1 (NF1), Emphasizing on the Molecular Aspects [online]. Stand: 16.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05149469 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A4
[264]	NCT02387840	clinicaltrials.gov: NCT02387840. Feasibility and Clinically Application of Magnetic Resonance Fingerprinting [online]. Stand: 12.01.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02387840 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A4
[265]	NCT05196854	clinicaltrials.gov: NCT05196854. Feasibility and Comparison Study of Home Blood Pressure Monitoring and Clinical Hypnosis in Children With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 24.02.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05196854 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A4
[266]	NCT04153344	clinicaltrials.gov: NCT04153344. Function of the Pigment Epithelium in Patients With Type 1 Neurofibromatosis [online]. Stand: 12.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04153344 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A4
[267]	NCT01776125	clinicaltrials.gov: NCT01776125. Genetic Evaluation for the Scoliosis Gene(s) in Patients With Neurofibromatosis 1 and Scoliosis [online]. Stand: 01.11.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01776125 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A4

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[268]	NCT04763109	clinicaltrials.gov: NCT04763109. Identification of Pre-Malignant Lesions In Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1 Using Novel Magnetic Resonance Imaging Techniques Paired With Artificial Intelligence [online]. Stand: 09.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04763109 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A4
[269]	NCT04991428	clinicaltrials.gov: NCT04991428. Mechanism of Action of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 05.08.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04991428 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A4
[270]	NCT05677594	clinicaltrials.gov: NCT05677594. Multi-parametric Biomarker Development to Predict Malignant Conversion in Patients With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 06.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05677594 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A4
[271]	NCT02944032	clinicaltrials.gov: NCT02944032. Multimodal Intervention Trial for Cognitive Deficits in Neurofibromatosis Type 1: Efficacy of Computerized Cognitive Training and Stimulant Medication [online]. Stand: 03.03.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02944032 [Zugriff: 22.09.2025]. 2022.	A4
[272]	NCT00006435	clinicaltrials.gov: NCT00006435. Natural History of Plexiform in Neurofibromatosis Type I [online]. Stand: 04.05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00006435 [Zugriff: 22.09.2025]. 2020.	A4
[273]	NCT01410006	clinicaltrials.gov: NCT01410006. Neurofibromatosis Type 1 Patient Registry [online]. Stand: 25.07.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01410006 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A4
[274]	NCT00060008	clinicaltrials.gov: NCT00060008. Novel Imaging Modalities For Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 04.04.2014. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00060008 [Zugriff: 22.09.2025]. 2014.	A4
[275]	NCT05377008	clinicaltrials.gov: NCT05377008. Preliminary Feasibility and Clinical Effectiveness of a Single-Session Intervention on the Neurocognitive Functioning of Children and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 22.09.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05377008 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A4
[276]	NCT00508235	clinicaltrials.gov: NCT00508235. Quality of Friendships in Children With Neurofibromatosis: Relationship to Disease Severity [online]. Stand: 01.08.2012. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00508235 [Zugriff: 22.09.2025]. 2012.	A4
[277]	NCT02387177	clinicaltrials.gov: NCT02387177. Resiliency Training for Adolescent Neurofibromatosis Patients Via Videoconferencing With Skype [online]. Stand: 17.08.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02387177 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A4

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[278]	NCT02298270	clinicaltrials.gov: NCT02298270. Resiliency Training for Patients With Neurofibromatosis Via Videoconferencing With Skype [online]. Stand: 23.06.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02298270 [Zugriff: 22.09.2025]. 2016.	A4
[279]	NCT03873610	clinicaltrials.gov: NCT03873610. Resiliency Training in Adolescents With NF1 and NF2; A Randomized Controlled Trial Via Secure Live Video Conferencing to Improve Emotional, Social and Physical Function [online]. Stand: 08.09.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03873610 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A4
[280]	NCT03672838	clinicaltrials.gov: NCT03672838. A Single Center Pilot Study to Assess the Intra-observer Reliability of Measuring Muscle Strength Using a Hand Held Dynamometer in Children and Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Type 2 (NF2) [online]. Stand: 18.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03672838 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A4
[281]	NCT03276195	clinicaltrials.gov: NCT03276195. Studies in Patients With Rett Syndrome, Tuberous Sclerosis Complex, Neurofibromatoses, and Other Neurodevelopmental Disorders [online]. Stand: 29.11.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03276195 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A4
[282]	NCT03298438	clinicaltrials.gov: NCT03298438. Study About Annoucement of the Diagnosis of Neurofibromatosis 1 in de Novo Forms (NF1) [online]. Stand: 02.10.2017. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03298438 [Zugriff: 22.09.2025]. 2017.	A4
[283]	NCT01650142	clinicaltrials.gov: NCT01650142. Study of the Neurofibromatosis 1 Expression: Identification of the Modifying Genes [online]. Stand: 16.06.2014. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01650142 [Zugriff: 22.09.2025]. 2014.	A4
[284]	NCT06507748	clinicaltrials.gov: NCT06507748. A Study to Evaluate the Feasibility of a Physiologic Biomarker to Assess Pain and Other Sensory Problems Using Pupillometry in Participants With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) [online]. Stand: 22.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06507748 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A4
[285]	NCT00352599	clinicaltrials.gov: NCT00352599. Trial to Evaluate the Safety of Lovastatin in Individuals With Neurofibromatosis Type I (NF1) [online]. Stand: 22.11.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00352599 [Zugriff: 22.09.2025]. 2016.	A4
[286]	NCT03310996	clinicaltrials.gov: NCT03310996. Use of Non-invasive Brain Stimulation for Working Memory Deficits in Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 24.04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03310996 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A4

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[287]	NCT03518710	clinicaltrials.gov: NCT03518710. Vision, Attention and Reading in Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Children [online]. Stand: 11.07.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03518710 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A4
[288]	NCT03820778	clinicaltrials.gov: NCT03820778. Whole Body MRI to Identify Atypical Neurofibromas in Patients With NF1 and High Plexiform Neurofibroma Tumor Burden [online]. Stand: 02.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03820778 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A4
[289]	NCT03888248	clinicaltrials.gov: NCT03888248. Whole-body Vibration Training Compared to Muscle-strengthening Exercises Alone in Improving Muscle Function in Children With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 16.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03888248 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A4
[290]	NCT02680431	clinicaltrials.gov: NCT02680431. Analysis of Plasma for Diagnosis and Follow-up of Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 11.02.2016. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02680431 [Zugriff: 22.09.2025]. 2016.	A5
[291]	NCT00340522	clinicaltrials.gov: NCT00340522. Childhood Cancer and Plexiform Neurofibroma Tissue Microarray for Molecular Target Screening and Clinical Drug Development [online]. Stand: 16.12.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00340522 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A5
[292]	NCT00169611	clinicaltrials.gov: NCT00169611. Comportemental and Neuropsychologic Study of Children With Neurofibromatosis Type 1 Treated by Methylphenidate. A Double-blind Randomised Study Methylphenidate Versus Placebo [online]. Stand: 27.01.2011. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00169611 [Zugriff: 22.09.2025]. 2011.	A5
[293]	NCT05238909	clinicaltrials.gov: NCT05238909. Developing Novel Biomarkers of Plexiform Neurofibroma Tumor Burden [online]. Stand: 02.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05238909 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[294]	NCT03332030	clinicaltrials.gov: NCT03332030. Development of Stem Cell Lines in Children With Neurofibromatosis Type 1 and Tumors of the Central Nervous System [online]. Stand: 07.02.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03332030 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A5
[295]	NCT05912400	clinicaltrials.gov: NCT05912400. Evaluating Mitochondrial Dysfunction in Patients With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 08.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05912400 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[296]	NCT04212351	clinicaltrials.gov: NCT04212351. Frameshift Peptides of Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Either Low-Grade Gliomas or Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 31.08.2022. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04212351 [Zugriff: 22.09.2025]. 2022.	A5

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[297]	NCT01595139	clinicaltrials.gov: NCT01595139. MicroRNAs as Disease Markers for Central Nervous System Tumors in Patients With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 06.12.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01595139 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A5
[298]	NCT06065852	clinicaltrials.gov: NCT06065852. National Registry of Rare Kidney Diseases (RaDaR) [online]. Stand: 04.10.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06065852 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A5
[299]	NCT02964884	clinicaltrials.gov: NCT02964884. Neurobiology and Treatment of Reading Disability in NF1 [online]. Stand: 24.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02964884 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A5
[300]	NCT01800032	clinicaltrials.gov: NCT01800032. Pilot Study of [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography- Magnetic Resonance Imaging (FDG-PET-MRI) in CNS and Extra-CNS Tumors of Patients With Neurofibromatosis-1 (NF1) [online]. Stand: 12.05.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01800032 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A5
[301]	NCT02505412	clinicaltrials.gov: NCT02505412. Prevalence of Subtle Myocardial Deformation Abnormalities in Asymptomatic Nf-1 Patients: is Cardiac Screening Needed? [online]. Stand: 22.07.2015. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02505412 [Zugriff: 22.09.2025]. 2015.	A5
[302]	NCT00853580	clinicaltrials.gov: NCT00853580. A Randomized Placebo-Controlled Study of Lovastatin in Children With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 12.03.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00853580 [Zugriff: 22.09.2025]. 2018.	A5
[303]	NCT01633008	clinicaltrials.gov: NCT01633008. Acceptance and Commitment Therapy for Adolescents and Adults With Neurofibromatosis Type 1 and Chronic Pain: A Pilot Study [online]. Stand: 30.09.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01633008 [Zugriff: 22.09.2025]. 2019.	A6
[304]	NCT06934928	clinicaltrials.gov: NCT06934928. Assessing the Efficacy of Repeat, Monthly Treatments of Alexandrite Laser for NF1 Associated Cutaneous Neurofibromas (cNFs) [online]. Stand: 18.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06934928 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A6
[305]	NCT02544022	clinicaltrials.gov: NCT02544022. Development and Validation of Patient Reported Outcome (PRO) Measures for Individuals With Neurofibromatosis 1 (NF1) and Plexiform Neurofibromas (pNFs) [online]. Stand: 19.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02544022 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A6

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[306]	NCT06880991	clinicaltrials.gov: NCT06880991. Development of Patient-Reported Outcome Measures Assessing Tumor-Related Disfigurement and Appearance Concerns in Neurofibromatosis Type 1: A Qualitative Study [online]. Stand: 02.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06880991 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A6
[307]	NCT01058330	clinicaltrials.gov: NCT01058330. Effects of Physical Training on Bone and Muscle Quality, Muscle Strength, and Motor Coordination in Children With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 23.03.2021. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01058330 [Zugriff: 22.09.2025]. 2021.	A6
[308]	NCT07077408	clinicaltrials.gov: NCT07077408. iCanCope With NF: Innovating an Efficacious Digital Self-management and Transitional Care Program for Adolescents With Neurofibromatosis [online]. Stand: 22.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT07077408 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A6
[309]	NCT04395495	clinicaltrials.gov: NCT04395495. Investigation Into the Natural History and Metabolic and Molecular Basis of RASopathies [online]. Stand: 09.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04395495 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A6
[310]	NCT01885767	clinicaltrials.gov: NCT01885767. Neurofibromatosis (NF) Registry Portal Funded by Children‘s Tumor Foundation [online]. Stand: 30.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01885767 [Zugriff: 22.09.2025]. 2023.	A6
[311]	NCT06175637	clinicaltrials.gov: NCT06175637. Observational Study of the Effectiveness and Safety of the MEK 1/2 Inhibitor (MEKi) Koselugo (Selumetinib) in Pediatric Patients With Symptomatic, Inoperable, Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 24.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06175637 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A6
[312]	NCT06961565	clinicaltrials.gov: NCT06961565. A Phase 1/1b Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of PAS-004, a MAPK/ERK Kinase 1/2 (MEK 1/2) Inhibitor, in Adult Participants With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) With Symptomatic and Inoperable, Incompletely Resected, or Recurrent Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 20.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06961565 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A6
[313]	NCT00253474	clinicaltrials.gov: NCT00253474. A Phase I Trial of Peginterferon Alfa-2b (PEG-Intron) for Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 29.03.2012. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00253474 [Zugriff: 22.09.2025]. 2012.	A6
[314]	NCT06379230	clinicaltrials.gov: NCT06379230. A Retrospective Study on Epidemiological Characteristics of Chinese NF1 Patients in Real World (PROMISE) [online]. Stand: 23.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06379230 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A6

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[315]	NCT01777451	clinicaltrials.gov: NCT01777451. Whole Body Magnetic Resonance Imaging With Diffusion Weighted Imaging : Potential Role in Neurofibromatosis [online]. Stand: 28.01.2013. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01777451 [Zugriff: 22.09.2025]. 2013.	A6
EU-CTR			
[316]	2008-003712-36	EU-CTR: 2008-003712-36. Etude de la réponse clinique et neurofonctionnelle à la fluoxétine dans l'autisme infantile [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-003712-36 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[317]	2011-002228-42	EU-CTR: 2011-002228-42. Evaluation de l'efficacité de RAD001 sur la croissance des schwannomes vestibulaires chez des patients souffrant de neurofibromatose de type 2 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-002228-42 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[318]	2020-005607-39	EU-CTR: 2020-005607-39. A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005607-39 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[319]	2004-004386-15	EU-CTR: 2004-004386-15. An Open-Label, Multicentre, Phase 3 Scintigraphy Study Assessing 123I mIBG Uptake in Subjects Being Evaluated for Phaeochromocytoma or Neuroblastoma [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2004-004386-15 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[320]	2017-002462-41	EU-CTR: 2017-002462-41. A Phase II, prospective, intra-patient randomized controlled, multicentre study to evaluate the safety and efficacy of an autologous bio-engineered dermo-epidermal skin substitute (EHSG-KF) for the treatment of full thickness skin defects in adults and children in comparison to autologous split-thickness skin grafts (STSG) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002462-41 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[321]	2016-002529-12	EU-CTR: 2016-002529-12. A phase II, multicenter, open-label, randomized two-year study to evaluate the efficacy and safety of deferasirox film-coated tablet versus phlebotomy in patients with Hereditary Hemochromatosis [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002529-12 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[322]	2006-002102-57	EU-CTR: 2006-002102-57. A phase I/II open label, dose escalation trial to explore the safety and efficacy of ICL670 in patients with iron overload resulting from hereditary hemochromatosis [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-002102-57 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[323]	2020-005786-14	EU-CTR: 2020-005786-14. A randomized and controlled phase II national protocol in non NF1 pediatric and AYA (Adolescent and Young Adults) patients bearing a wild type BRAF gene newly diagnosed comparing a daily oral MEK inhibitor (Trametinib) versus weekly vinblastine during 18 months [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005786-14 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[324]	2008-005786-60	EU-CTR: 2008-005786-60. A prospective, multicentre trial on the value of 18F-FET PET in the post-therapeutic evaluation of childhood brain tumours [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-005786-60 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[325]	2022-001282-12	EU-CTR: 2022-001282-12. A proof-of-concept study with NVD-003, an autologous osteogenic bone graft, in the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia in pediatric patients [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-001282-12 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[326]	2016-003904-29	EU-CTR: 2016-003904-29. International phase I/II expansion trial of the MEK inhibitor selumetinib in combination with dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory RAS-pathway mutated paediatric and adult Acute Lymphoblastic Leukaemia [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003904-29 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[327]	2021-003677-66	EU-CTR: 2021-003677-66. Clemastine fumarate as remyelinating treatment in internuclear ophthalmoparesis and multiple sclerosis [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003677-66 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[328]	2020-000156-35	EU-CTR: 2020-000156-35. 89Zr-Bevacizumab PET/CT imaging of vestibular schwannomas for the prediction of bevacizumab treatment effect in patients with symptomatic neurofibromatosis type 2 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000156-35 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[329]	2005-005377-29	EU-CTR: 2005-005377-29. SIOP-LGG 2004 Cooperative multicenter Study for Children and Adolescents with Low Grade Gliome [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2005-005377-29 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[330]	2017-001982-26	EU-CTR: 2017-001982-26. A phase II, open-labeled, multi-center, randomized controlled trial of Vinblastine +/- Bevacizumab for the treatment of chemotherapy-naïve children with unresectable or progressive low grade glioma (LGG) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-001982-26 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[331]	2016-000461-23	EU-CTR: 2016-000461-23. An Open-label Phase 2 Multi-cohort Trial of Nivolumab in Advanced or Metastatic Malignancies [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000461-23 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[332]	2020-005264-60	EU-CTR: 2020-005264-60. Safety and Efficacy of multiple doses of the PAINLESS Nerve Growth Factor CHF6467 in subjects with Optic Pathway Glioma (OPG). A randomized clinical trial (RCT) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005264-60 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[333]	2017-002604-27	EU-CTR: 2017-002604-27. Phase II trial: RGD PET/MRI in sporadic Vestibular Schwannoma [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002604-27 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[334]	2019-001317-16	EU-CTR: 2019-001317-16. The TRAIN study: TRAmetinib In Neurofibromatosis type 1 related symptomatic plexiform neurofibromas [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001317-16 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[335]	2013-002515-10	EU-CTR: 2013-002515-10. Treatment of Optic Neuritis with Erythropoietin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-002515-10 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[336]	2014-000395-26	EU-CTR: 2014-000395-26. A 3-year open-label, exploratory, single arm study to describe long term changes in the visual system of patients with relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS) on oral dimethyl fumarate [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-000395-26 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[337]	2009-012088-32	EU-CTR: 2009-012088-32. Prospektive und randomisierte Multicenter-Studie (Phase III-Studie) zur Verbesserung der Funktion des Nervus facialis und des Nervus vestibulocochlearis nach der Resektion von Akustikusneurinomen durch die prophylaktische Gabe von vasoaktiven Medikamenten [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-012088-32 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[338]	2019-002317-19	EU-CTR: 2019-002317-19. Prophylactic nimodipine treatment for hearing preservation after vestibular schwannoma surgery: a randomized multi-center phase III trial [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-002317-19 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[339]	2015-004747-39	EU-CTR: 2015-004747-39. A phase II study of pembrolizumab in patients with malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST), not eligible for curative surgery [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004747-39 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[340]	2019-001549-42	EU-CTR: 2019-001549-42. A multicentre, randomised controlled trial to evaluate the efficacy of autologous haematopoietic stem cell transplantation versus alemtuzumab or ocrelizumab in relapsing remitting multiple sclerosis [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001549-42 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[341]	2022-002435-66	EU-CTR: 2022-002435-66. Phase-I/II trial to assess the safety and efficacy of Venetoclax in addition to sequential conditioning with Fludarabine Amsacrine Ara-C (FLAMSA) + Treosulfan for allogeneic blood stem cell transplantation in patients with MDS, CMML or sAML (FLAMSAClax) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2022-002435-66 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[342]	2011-006291-39	EU-CTR: 2011-006291-39. A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, Placebo-Controlled Study to Assess the Efficacy, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of BIIB033 in Subjects With First Episode of Acute Optic Neuritis [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-006291-39 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[343]	2020-004708-32	EU-CTR: 2020-004708-32. A Long-Term Extension Study of Nusinersen (BIIB058) Administered at Higher Doses in Participants With Spinal Muscular Atrophy Who Previously Participated in an Investigational Study With Nusinersen [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004708-32 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[344]	2006-002099-16	EU-CTR: 2006-002099-16. The effect of milk thistle extract (Legalon) versus tea on serum iron increase after a meal containing non-haem iron in hereditary haemochromatosis [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2006-002099-16 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[345]	2018-005038-39	EU-CTR: 2018-005038-39. ChariotMS – A national (UK), multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled (1:1) phase IIb efficacy trial with cost-utility analysis of cladribine tablets (3.5mg/kg over two years) in people with advanced multiple sclerosis (EDSS 6.5-8.5). Is cladribine superior to placebo in protecting upper limb function? [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-005038-39 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[346]	2014-004685-25	EU-CTR: 2014-004685-25. A Phase I/II, Multicenter, Open-Label, Dose-Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Cobimetinib in Pediatric and Young Adult Patients With Previously Treated Solid Tumors [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2014-004685-25 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[347]	2021-001088-26	EU-CTR: 2021-001088-26. Sakurabonsai: Clinical, Imaging and Biomarker Open-Label Study in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder (NMOSD) With Satralizumab as an Intervention [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001088-26 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[348]	2007-003835-22	EU-CTR: 2007-003835-22. Evaluation d'une protéine ostéo-inductrice (rhBMP-2) dans le traitement de la pseudarthrose congénitale du tibia de l'enfant [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2007-003835-22 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[349]	2008-000360-16	EU-CTR: 2008-000360-16. Effects of Nifedipine on Iron Homeostasis in Patients Suffering From Iron Overload Diseases [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-000360-16 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[350]	2008-005125-11	EU-CTR: 2008-005125-11. A pilot single-centre randomised controlled trial of recombinant human erythropoietin versus placebo in primary progressive multiple sclerosis [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-005125-11 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[351]	2021-003398-79	EU-CTR: 2021-003398-79. International proof of concept therapeutic Stratification trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory HEMatological malignancies in children [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-003398-79 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[352]	2009-010965-22	EU-CTR: 2009-010965-22. The effect of long-term simvastatin treatment on cognitive function and daily life in children with Neurofibromatosis 1: a one year randomized controlled trial [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-010965-22 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[353]	2012-003005-10	EU-CTR: 2012-003005-10. Phase I-II Study of Vinblastine in Combination With Nilotinib in Children, Adolescents, and Young Adults With Refractory or Recurrent Low-Grade Glioma [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-003005-10 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[354]	2020-003147-29	EU-CTR: 2020-003147-29. A two-arm randomized double-blind placebo-controlled monocentric study to evaluate the safety and tolerability of ACT-01 compared to placebo in patients with acute optic neuritis [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-003147-29 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[355]	2010-019759-23	EU-CTR: 2010-019759-23. Evaluation of 11C -methionine positron emission computerised tomography (PET CT) in diagnosing neurofibromatosis 1(NF1) - malignant peripheral nerve sheath tumours (MPNST) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-019759-23 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[356]	2010-023508-28	EU-CTR: 2010-023508-28. A Clinical Trial of the Intra-Tumoural Concentration and Activity of Nilotinib in Intra-Cutaneous Schwannomas [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2010-023508-28 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[357]	2011-001789-16	EU-CTR: 2011-001789-16. Investigation of the intra-tumoural concentration and activity of sorafenib in cutaneous schwannomas [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2011-001789-16 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[358]	2012-005394-31	EU-CTR: 2012-005394-31. MS-SMART: A Multi-Arm Phase IIb Randomised, Double Blind Placebo-Controlled Clinical Trial Comparing The Efficacy of Three Neuroprotective Drugs in Secondary Progressive Multiple Sclerosis [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005394-31 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[359]	2021-005770-26	EU-CTR: 2021-005770-26. Phase 2a non-commercial and non-randomized intervention study evaluating the efficacy of crizotinib in the treatment of children with severe type 2 neurofibromatosis, in particular those excluded from surgery and or radiotherapy [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-005770-26 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A1
[360]	2020-005648-52	EU-CTR: 2020-005648-52. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005648-52 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2
[361]	2020-005608-20	EU-CTR: 2020-005608-20. A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005608-20 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2
[362]	2012-000869-21	EU-CTR: 2012-000869-21. Pilot study: Imatinib for the treatment of plexiform neurofibromas in NF1 patients [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000869-21 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2
[363]	2009-016922-15	EU-CTR: 2009-016922-15. Pilot Study with Imatinib for Plexiform Neurofibroma in Neurofibromatosis Type I Patients [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2009-016922-15 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2
[364]	2017-002635-41	EU-CTR: 2017-002635-41. A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glaiom [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002635-41 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2
[365]	2013-003596-35	EU-CTR: 2013-003596-35. An Open-Label, Dose-Escalation, Phase I/II Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of the MEK Inhibitor Trametinib in Children and Adolescents Subjects with Cancer or Plexiform Neurofibromas and Trametinib in Combination with Dabrafenib in Children and Adolescents with Cancers Harboring V600 mutations [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003596-35 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[366]	2016-000847-16	EU-CTR: 2016-000847-16. A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase(MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000847-16 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2
[367]	2016-001563-36	EU-CTR: 2016-001563-36. A Phase II Study of RAD001 in the Treatment of Patients With Plexiform Neurofibromas (PN) Associated With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001563-36 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2
[368]	2021-001572-42	EU-CTR: 2021-001572-42. A multi-center, open-label, single-arm Phase I dose-escalation and Phase II dose-expansion study to evaluate the safety, tolerability, PK characteristics and anti-tumor activity of FCN-159 in adult and pediatric participants with neurofibromatosis type 1 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001572-42 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2
[369]	2016-005022-10	EU-CTR: 2016-005022-10. Improvement of synaptic plasticity and cognitive function in RAS pathway disorders [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-005022-10 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2
[370]	2012-005742-38	EU-CTR: 2012-005742-38. Early phase triple blind placebo controlled RCT of simvastatin treatment for autism in young children with Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005742-38 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2
[371]	2018-001846-32	EU-CTR: 2018-001846-32. Treatment of NF1-related plexiform neurofibroma with trametinib; a single arm, open-label trial with the goals of volumetric partial remission and pain relief [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001846-32 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A2
[372]	2013-003405-26	EU-CTR: 2013-003405-26. The effect of Lamotrigine on cognitive deficits associated with Neurofibromatosis type 1: a phase II randomized controlled multi-centre trial (NF1-EXCEL) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-003405-26 [Zugriff: 22.09.2025]. 0000.	A6
CTIS			
[373]	2023-507336-20-00	CTIS: 2023-507336-20-00. A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design t202o Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507336-20-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[374]	2024-516593-30-00	CTIS: 2024-516593-30-00. Trametinib in neurofibromatosis type 1 related symptomatic plexiform neurofibromas [online]. Stand: 06.09.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516593-30-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[375]	2022-502273-42-00	CTIS: 2022-502273-42-00. A phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group trial of the efficacy of citicoline eyedrops 2% on visual field preservation in patients with open angle glaucoma [online]. Stand: 28.05.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502273-42-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[376]	2024-516607-16-00	CTIS: 2024-516607-16-00. Phase 2a non-commercial and non-randomized intervention study evaluating the efficacy of crizotinib in the treatment of children with severe type 2 neurofibromatosis, in particular those excluded from surgery and / or radiotherapy [online]. Stand: 12.05.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516607-16-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[377]	2023-508531-30-00	CTIS: 2023-508531-30-00. A randomized and controlled phase II protocol in non NF1 pediatric and AYA (Adolescent and Young Adults) patients bearing a newly diagnosed low grade glioma with wild type BRAF gene comparing a daily oral MEK inhibitor (Trametinib) versus weekly vinblastine for 18 months. PLGG – MEKTRIC (Pediatric Low Grade Glioma – MEKinhibitor TRIal vs Chemotherapy) [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-508531-30-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[378]	2024-518888-35-00	CTIS: 2024-518888-35-00. Neural Stem Cell Treatment for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A multicenter, randomized placebo controlled and biological endpoints clinical Trial [online]. Stand: 18.11.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-518888-35-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[379]	2024-512860-75-00	CTIS: 2024-512860-75-00. (NFPET) ‘89Zr-Bevacizumab PET/CT imaging of vestibular schwannomas for the prediction of bevacizumab treatment effect in patients with symptomatic neurofibromatosis type 2 [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512860-75-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A1
[380]	2024-515753-16-00	CTIS: 2024-515753-16-00. Safety and Efficacy of multiple doses of the PAINLESS Nerve Growth Factor CHF6467 in paediatric subjects with Optic Pathway Glioma (OPG). A randomized clinical trial (RCT) [online]. Stand: 21.02.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515753-16-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[381]	2024-510900-34-00	CTIS: 2024-510900-34-00. A Phase 1 Open-label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of PAS-004, a MEK (1/2) Inhibitor, in Patients with MAPK Pathway-driven Advanced Solid Tumors with a Documented RAS, NF1, or RAF Mutation or Patients who have Failed BRAF/MEK Inhibition [online]. Stand: 20.08.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-510900-34-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A1
[382]	2024-517216-29-00	CTIS: 2024-517216-29-00. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 11.08.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517216-29-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2025.	A2
[383]	2023-506357-38-00	CTIS: 2023-506357-38-00. A Phase I/II, Single-Arm, Open label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506357-38-00 [Zugriff: 22.09.2025]. 2024.	A2

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-233 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-233 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-233 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **SPRINT** Phase I + Phase II, Stratum 1

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	**Phase I** Es handelt sich hier um eine vom CTEP gesponserte, offene, einarmige, mehrfach dosierte, dosiseskalierende, multizentrische Phase-I-Studie mit Selumetinib bei pädiatrischen Patienten mit NF1 und inoperablem PN, die vom NCI-POB durchgeführt wurde. Die Patienten erhielten Selumetinib oral BID (etwa alle 12 Stunden) nach einem kontinuierlichen Schema mit ansteigender Dosis. Begonnen wurde mit 20 mg/m² und die Dosis wurde auf 50 mg begrenzt, wenn die Körperoberfläche (KOF) ≥ 1,9 m² betrug. Ein Behandlungszyklus dauerte 28 Tage ohne Ruhezeiten zwischen den Zyklen. Insgesamt sollten mindestens 21 Patienten im Alter zwischen ≥ 3 und ≤ 18 Jahren, mit der Fähigkeit ganze Kapseln zu schlucken, in diese Phase der Studie aufgenommen werden. Unerwünschte Ereignisse während der ersten 3 Zyklen wurden beobachtet und verwendet, um die RP2D zu definieren. Es wurde ein konventionelles 3+3 Dosis-Eskalations-Design verwendet. Kohorten von 3 bis 6 Patienten begannen mit unterschiedlichen Dosierungen und die RP2D sollte anschließend auf bis zu 12 Patienten ausgeweitet werden. Hierdurch sollte die Toxizität und PK von Selumetinib für die RP2D genauer charakterisiert werden. **Phase II** Die Phase II Stratum1 der Studie **SPRINT** ist eine von CTEP gesponserte, offene, einarmige, multizentrische Studie mit Selumetinib bei pädiatrischen Patienten mit NF1, inoperablem PN und PN-bezogener Morbidität bei Baseline. Durchgeführt wird auch diese Studie vom NCI-POB. Für die Phase II dieser Studie wurden die Patienten in 1 von 2 Strata aufgenommen, basierend darauf, ob bereits eine PN-bezogene Morbidität vorlag (Stratum 1) oder keine signifikante klinische Morbidität jedoch das Potenzial zum Zeitpunkt der Rekrutierung für eine solche bestand (Stratum 2). Die maximal tolerierte Dosis (engl. Maximum Tolerated Dose, MTD) von 25 mg/m² BID, die in Phase I identifiziert wurde, wird in Phase II verabreicht. Ein Therapiezyklus besteht aus 28 Tage ohne Ruhezeiten zwischen den Zyklen. Eine Gesamtzahl von 50 zu evaluierenden Patienten im Alter zwischen ≥ 2 and ≤ 18 Jahren, mit der Fähigkeit ganz Kapseln zu schlucken, sollte in das Stratum 1 aufgenommen werden. Vorhandene Morbidität zur Baseline wurden durch das klinische Team bei Studieneintritt bestimmt und im weiteren Verlauf der Studie dokumentiert und anhand von protokollspezifischen Evaluationen und Nachuntersuchungen beobachtet. Die Patienten sollten in einem Zeitraum

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		von 5 Jahren oder insgesamt 7 Jahre anschließend an die Behandlung mit Selumetinib nachverfolgt werden. **Relevante Protokolländerungen** **<u>Phase I</u>** **Änderungen, die nach der Rekrutierung von Patienten für Phase I stattgefunden haben** <u>Protokolländerung A – 24. Oktober 2011</u> • Überarbeitung des CAEPR Protokolls <u>Protokolländerung B – 30. Januar 2012</u> • Überarbeitung des Phase I Einschlusskriteriums 1 zu Klärung des Alters der Patienten bei Einschluss. Die Beschränkung des Alters 13 Jahre oder älter, wurde zu ≥ 12 Jahre geändert. (Hinweis: zu einem späteren Zeitpunkt wurde das Alter auf ≥ 3 Jahre und ≤ 18 Jahre bei Einschluss angepasst. <u>Protokolländerung C – 30. April 2012</u> • Die CTEP-Multizentren-Richtlinien wurden hinzugefügt. Das NCI-POB wurde als koordinierendes Zentrum festgelegt, während die PI jedes teilnehmenden Zentrums als zugehörige Prüfer festgelegt wurden. Da das NCI-POB als koordinierendes Zentrum festgelegt wurde, kann die Studie als multizentrisch verstanden und die Rekrutierung erweitert werden. • Der Text der Vorbehandlungsevaluation wurde angepasst, um Proben für die PK nur von einwilligungsfähigen Patienten entnehmen zu können und um die KOF-Formel des teilnehmenden Standortes verwenden zu können. • Die Dauer der Behandlung wurde um folgende Aussage ergänzt: „Die Behandlung kann nach Ermessen der zugehörigen Prüfer früher beendet werden, wenn dies im besten Interesse der Patienten liegt“. Diese Anpassung soll der Einschätzung der zugehörigen PI Rechnung tragen. • Die Studienausschlusskriterien wurden um folgenden Aspekt ergänzt: „Nichteinhaltung der Studienanforderungen“ und das Verfahren zum Ausschluss von Patienten aus der Studie wurde hinzugefügt. • Die Anzahl von Blutproben für die PH-Bestimmung wurde von 10 auf 11 aktualisiert. • Die Patiententagebücher wurden um die Anzahl der Tabletten ergänzt, um dies im Tagebuch klarer darstellen zu können. <u>Protokolländerung D – 16. Juli 2012</u> • Die Abschnitte: Hintergrund, Begründung, beobachtete Toxizität für **SPRINT** Phase I und der Plan zur Erweiterung der Rekrutierung wurden aktualisiert. • Das Phase I Einschlusskriterium 1 (Alter) wurde von „≥ 12 Jahre und ≤ 18 Jahre“ auf „≥ 3 Jahre und ≤ 18 Jahre

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		zum Zeitpunkt der Einschreibung, wenn sie in der Lage sind, ganze Kapseln zu schlucken“ aktualisiert. • Die Methoden für eine beschleunigte Berichterstattung und Details zu ihrer Verwendung wurden auf Empfehlung des CTEP aktualisiert, um anzugeben, dass für die beschleunigte Berichterstattung AdEERS verwendet werden muss. <u>Protokolländerung E – 30. Dezember 2012</u> • Das Einschlusskriterium 4 (vor Therapie) wurde um folgenden Satz ergänzt: „Vor dem Einschluss müssen mindestens 6 Wochen vergangen sein, seit der Patient eine vorherige Strahlentherapie erhalten hat“. Dies erfolgte auf Anfrage des IRB einer teilnehmenden Klinik. • Aktualisierung hinsichtlich der unterstützenden Pflege durch die Ergänzung von Managementoptionen für standardmäßig erwartete Toxizität. Dies erfolgte auf Wunsch der teilnehmenden Einrichtungen. • Aktualisierung der MRT-Erfassungszeitpunkte von „MRT-Untersuchungen vor den Zyklen 4, 8, 12 und dann nach allen 6 Zyklen, solange der Patient in Studie verbleibt“ zu „MRT-Untersuchung bei Baseline, vor den Zyklen 6, 11 und dann nach allen 6 Zyklen, solange der Patient in der Studie verbleibt.“ <u>Protokolländerung F – 31. März 2013</u> • Es wurde die Möglichkeit ergänzt, die Dosis ein zweites Mal zu reduzieren. Wenn die DLT nach einer zweiten Dosisreduktion auftrat, sollte die Studientherapie bei dem Patienten beendet werden. • Klarstellung zum Umgang mit Protokollverletzungen und Abweichungen: „Die/der PI der teilnehmenden Seite muss auch alle Protokollabweichungen oder -Verstöße (wie von seinem zugehörigen IRB definiert) an die/den PI des Koordinierungszentrum innerhalb von 7 Tagen nach Kenntnisnahme durch die/den PI melden.“ <u>Protokolländerung G – 26. August 2013</u> • Die Anzahl der Patienten, bei denen bisher eine kardiale Toxizität mit Selumetinib beobachtet wurde und deren Genesungsgeschichte, wurde dem Hintergrundabschnitt hinzugefügt. • PBTC-Studienstatus wurde hinzugefügt. • Für **SPRINT**-Phase I wurde eine detaillierte Zusammenfassung der Rekrutierung, Toxizität und Reaktionen hinzugefügt. Dies liefert eine Begründung für die **SPRINT** Phase II und bringt Details zur DLT von Selumetinib. • Das Einschlusskriterium für die Herzfunktion (Kriterium 9) wurde hinzugefügt, um die Patientensicherheit zu verbessern: „Herzfunktion: normale Ejektionsfraktion

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		(ECHO) ≥ 55 % (wenn ein Bereich angegeben ist, wird der obere Wert verwendet).“ • Es wurde die Option hinzugefügt, dass die Behandlung mit Selumetinib bei Patienten, die länger als 21 Tage benötigen, um sich von der Toxizität zu erholen, wieder aufgenommen werden können, wenn diese Patienten einen klinischen Nutzen durch das Prüfpräparat erfahren. • Ein neuer Abschnitt „Kardiale Toxizität“, wurde hinzugefügt. Dieser Abschnitt enthält Details zur Behandlung von asymptomatischen und symptomatischen Verminderungen der LVEF. Es wurden Richtlinien für die Dosierung mit einem ACE-Hemmer bereitgestellt. Darüber hinaus wurde ein Algorithmus hinzugefügt, der die Schritte zur Bewertung und Behandlung hervorhebt. Damit Patienten, die von der Behandlung mit Selumetinib profitieren, die Therapie nach Erholung der Kardiotoxizität fortsetzen können. • Studienbegleitende Auswertungen wurden modifiziert, um eine ECHO-Überwachung bei Patienten zu ermöglichen, die die Therapie wegen kardialer Toxizität abbrachen und die Selumetinib nach Erholung der LVEF wieder aufnahmen. Ein früherer ECHO-Zeitpunkt (vor Zyklus 4) wurde für die Überwachung der Toxizität hinzugefügt. Der Zeitplan für die Beurteilung der Pillenanzahl zur Compliance wurde modifiziert. Dies wurde vorgenommen, um Patienten, die von der Behandlung mit Selumetinib profitieren, die Möglichkeit zu geben, die Therapie nach Erholung der Kardiotoxizität fortzusetzen und auf Sicherheit überwacht zu werden. Administrative Änderungen wurden vorgenommen, um die Belastung der Patienten zu reduzieren und eine flexible Zeitplanung zu ermöglichen. • Der Abschnitt für gleichzeitige Therapien wurde aktualisiert, um einen Verweis auf die Leitlinien für das Management von Patienten mit einer Verringerung der LVEF aufzunehmen. Dies dient einer Übereinstimmung mit den Aktualisierungen des Protokolls bezüglich der Kardiotoxizität. • Der Zeitrahmen für den Abschluss der nachfolgenden Zyklusauswertungen wurde erweitert, und es wurde ein Haftungsausschluss für Abweichungen bei der PK-Probenentnahme von der Protokollabweichungsmeldung hinzugefügt. Dies sollte die Belastung der Patienten durch die Protokollplanung reduzieren. • Für die Behandlung von dermatologischen unerwünschten Ereignissen wurde das orale Antibiotikum Minocyclin als Behandlung für jüngere Patienten (bleibendes Gebiss) entfernt. Diese Änderung wurde als Sicherheitsupdate vorgenommen.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		<u>Protokolländerung H – 05.01.2015</u> • Die Definition der DLTs für **SPRINT** Phase I wurde aktualisiert und das Ausschlusskriterium 11 wurde aus Gründen der Konsistenz gestrichen. Grad ≥ 1 Katarakt wurde nicht mehr als dosislimitierend angesehen; stattdessen sollten Katarakte des Grades 3 von Fall zu Fall in Absprache mit dem Studienleiter und der Ophthalmologie berücksichtigt werden. • Eine zusätzliche Dosisstufe von 25 mg/m² BID wurde in das Dosierungsschema aufgenommen, um bei der pädiatrischen Dosierung konsistent zu sein. Dies war die MTD, die in einer vom PBTC durchgeführten Studie ermittelt wurde. • Die Bewertungskriterien für die Vorbehandlung wurden aktualisiert, um einen besonderen Schwerpunkt auf die Bewertung von Linsen- oder Hornhauttrübungen und Netzhautveränderungen zu legen. • Das Schreiben zur Lieferung von Selumetinib wurde aktualisiert. Dies dient der Klarstellung der Versorgung mit Selumetinib durch AstraZeneca und die Änderung der Farbe, von weiß auf blau, der 25 mg Kapseln. <u>Protokolländerung I – 06. Mai 2015</u> • Der Titel der Studie wurde geändert, um den aktualisierten Umfang der Studie widerzuspiegeln: „Eine Phase-I/II-Studie des Mitogen-aktivierten proteinkinase (MEK)-1-Inhibitors Selumetinib (ADZ6244; Hyd-Sulfat) bei Kindern mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN).“ Der Titel des **SPRINT**-Studienprotokolls wurde aktualisiert, um Phase II hinzuzufügen. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 2 (Diagnose) zur Aufnahme einer Definition von inoperablem PN wie folgt: „definiert als PN, das chirurgisch nicht vollständig entfernt werden kann, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität aufgrund der Umhüllung von oder der Nähe zu vitalen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität des PN.“ • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 4 (Vortherapie) zur Klarstellung der Verwendung zulässiger vorheriger Prüfsubstanzen oder biologischer Therapie und vorheriger Operationen. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 6 (Hämatologische Funktion). Die minimal erforderliche absolute Neutrophilenzahl wurde von ≥ 1000/µl auf ≥ 1500/µl geändert. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 7 (Hepatische Funktion) Das Einschlusskriterium für die Leberfunktion wurde von „ALT innerhalb ≤ 1,5× oberer Grenzwert der

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Norm“ in „AST/ALT innerhalb ≤ 3× oberer Grenzwert der Norm“ geändert. • Aktualisierung des Einschlusskriteriums 9 (Herzfunktion). Die normale Ejektionsfraktion wurde gemäß NIH-Untergrenze von 55 % auf 53 % (oder den institutionellen Normalwert) aktualisiert und QTcF ≤ 450 msec wurde hinzugefügt. • Ergänzung um Einschlusskriterien 6, 7 und 10. • Ausschlusskriterium 5 wurde aktualisiert, um für mehr Klarheit und Details zum Ausschluss von Patienten mit Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV zu sorgen. • Ausschlusskriterium 9 wurde hinzugefügt: „Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen) oder signifikante Darmresektionen, die eine adäquate Resorption ausschließen würden.“ • Das Ausschlusskriterium 10 wurde aktualisiert, um eine vorherige Behandlung mit MEK1/2-Inhibitoren auszuschließen. • Der Vollständigkeit halber und um mit dem NCI-POB Scientific Review Committee Feedback für eine andere Studie (Phase II Biopsie-Studie (Protokoll Nr. 9840)) übereinzustimmen, wurden Ausschlusskriterien, die sich auf Folgendes beziehen, hinzugefügt: o Patienten, die trotz antihypertensiver Therapie keinen ausreichenden Blutdruck erreichen einer antihypertensiven Therapie zur Blutdruckkontrolle o Kardiale Funktion o Ophthalmologische Bedingungen o Klinisches Urteil des Prüfarztes o Vermeidung von zusätzlichen Medikamenten, die nicht zur Studie gehören und die mit den Studienmedikamenten interferieren können o Überempfindlichkeit gegen Selumetinib oder Hilfsstoffe o Kürzlich durchgeführte größere Operation o Ungelöste chronische Toxizität durch vorherige Anti-NF1 Therapie • Die Definition von Toxizität, die eine Dosisänderungen erfordern, wurden aktualisiert und unerwünschte Ereignisse wurden aufgenommen: Kardiale Toxizität, Harnwegsobstruktion Grad 2 (nicht tumorbezogen), Netzhautablösung Grad 2, Pneumonitis Grad 2, Netzhautvenenthrombose oder jede nicht tolerierbare Selumetinib-bezogene Toxizität Grad 2 von ≥ 7 Tagen, die nicht durch Standardmaßnahmen kontrolliert werden können.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Es wurde eine neue Dosismodifikation hinzugefügt, die ein 5-Tage-on/2-Tage-off-Schema beinhaltet. Eine bestimmte Selumetinib-Dosis wurde als erforderlich für die Hemmung der ERK-Phosphorylierung angesehen und erkannt, dass die potenzielle Aktivität bei einer Dosisreduktion unterhalb dieser Dosis verlorengehen würde. Das Schema täglich über 5 Tage, gefolgt von 2 Tagen Pause, könnte eine kontinuierliche Hemmung der ERK-Phosphorylierung für die Mehrheit der Behandlungstage ermöglichen. • Es wurden Details ergänzt, um zu klären ob und wann die Therapie mit Selumetinib wieder aufgenommen werden kann, nachdem Patienten von der Therapie abgesetzt worden waren: „Bei Patienten, bei denen eine PR auftritt und bei denen die Ziel-PN für eine Operation zugänglich wird, kann die Selumetinib-Therapie nach der Entfernung fortgesetzt werden, sofern die Ziel-PN noch messbar ist." • Es wird ein Abbruchkriterium hinzugefügt, um Patienten, die bereits aus der Behandlung genommen wurden und bei denen sich eine progrediente Erkrankung entwickelt hat, einen Neustart der Selumetinib-Behandlung zu ermöglichen • Nutzen und Risiken wurden aktualisiert, um die Risiken von Selumetinib für Patienten asiatischer Abstammung zu berücksichtigen. • Detaillierte Informationen zur Lagerung von Selumetinib wurden der Vollständigkeit halber und im Einklang mit dem Feedback des NCI-POB Scientific Review Committee für eine andere Studie hinzugefügt. **Phase II** **Änderungen, die nach Beginn der Patientenrekrutierung für SPRINT Phase II Stratum 1 vorgenommen wurden** Protokolländerung J – 28. Dezember 2015 • Die Liste der durchzuführenden Screening-Untersuchungen wurde um folgende Punkte erweitert: Tanner-Stadium (falls durchführbar), chemische Labortests für Amylase und Lipase, der Zeitpunkt für den Urin/Serum-Schwangerschaftstest wurde von 72 Stunden auf 1 Woche vor der Aufnahme in die Studie aktualisiert. Chemische Labortests für Amylase und Lipase wurden zu den Auswertungen im Rahmen der Studie hinzugefügt. Die Messung des Augeninnendrucks bei Kindern mit orbitalem PN (falls durchführbar) wurde zu den Screening- und On-Study-Untersuchungen hinzugefügt. • Der Zeitplan für die Blutentnahme der PK-on-Study-Auswertung wurde aktualisiert, um darüber zu informieren, dass die Steady-State-Probe vor Zyklus 2 oder Zyklus 3 entnommen werden kann. • Die Fristen für die Eingabe von Daten in die CRFs in C3D wurden von „innerhalb von 2 Wochen nach jeder

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		erforderlichen Auswertung“ auf „innerhalb von 3 Wochen nach jeder erforderlichen Auswertung“ geändert. <u>Protokolländerung K – 26. April 2016</u> • Das CAEPR wurde aktualisiert. Die Liste der in den Selumetinib-Studien berichteten unerwünschten Ereignissen, für die es keine ausreichenden Hinweise darauf gibt, dass es eine begründete Möglichkeit, dass diese durch Selumetinib verursacht wurden, wurde ebenfalls aktualisiert. <u>Protokolländerung L – 10. August 2016</u> • Die Richtlinien für Behandlungsänderungen wurden aktualisiert, um Patienten, deren Dosis zuvor aufgrund einer DLT reduziert wurde, die Wiederaufnahme der Behandlung zu ermöglichen. • Die Kriterien für das Absetzen der Protokolltherapie wurden zur Vollständigkeit der Sicherheitsberichterstattung aktualisiert, um klarzustellen, dass vor der Dokumentation des Absetzens von der Protokolltherapie Anstrengungen unternommen werden müssen, damit alle Patienten etwa 30 Tage nach der letzten Dosis der Studientherapie eine Sicherheitsuntersuchung absolvieren. • Die Liste der Kriterien, die zum Ausschluss aus der Studie führen, wurden um das Scheitern des Screenings erweitert. • Der Prozess der telefonischen Einholung der Einverständniserklärung und der Einholung der informierten Einwilligung von nicht englischsprachigen Patienten wurde hinzugefügt (Einschlusskriterium 11). <u>Protokolländerung M – 28. September 2016</u> • Die Kriterien für den Beginn nachfolgender Behandlungs-zyklen wurden aktualisiert, um Patienten, bei denen eine Gewichtszunahme ≥ Grad 3 auftrat, die Möglichkeit zu geben, nach Ermessen des Prüfarztes mit einer reduzierten Dosis erneut zu beginnen. Folgender Text wurde hinzugefügt: „Darüber hinaus kann Selumetinib bei Patienten, die eine Gewichtszunahme ≥ Grad 3 erfahren haben, wieder begonnen werden, wenn das Gewicht auf ≤ Grad 2 nach Ermessen des Prüfarztes wieder aufgenommen werden.“ • Um institutionellen Unterschieden Rechnung zu tragen, wurde das Einschlusskriterium 9 dahingehend aktualisiert, dass entweder ein QTc oder ein QTcF ≤ 450 msec akzeptabel ist. • Aktualisierung der Screening-Evaluation und des Ausschlusskriteriums 1 zur Klarstellung des Alters, in dem Patientinnen einen Schwangerschaftstest durchführen lassen müssen, in folgender Form: „Für alle Frauen im gebär-fähigen Alter gemäß den institutionellen Standards (bei

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		NIH-Patientinnen ab 9 Jahren oder solchen mit pubertärer Entwicklung)". • Aktualisierung des Ausschlusskriteriums 12, gleichzeitige Therapie und die Patienteninformation Handout und Wallet Card, zum Verbot der Verwendung von Multivitaminen, die Vitamin E enthalten. • Aktualisierung des Zeitraumes für die zu erhaltenden Screening-Auswertungen wurde von 4 – 6 auf 6 Wochen nach Aufnahme in die Studie geändert. • Die Verabreichung des Arzneimittels wurde dahingehend präzisiert, dass die Selumetinib-Dosis bei regelmäßigen Visiten entsprechend dem Dosierungsnomogramm an Veränderungen der Körperoberfläche angepasst werden sollte. • Mögliche Behandlungsänderungen wurde um folgende Aussage ergänzt: „Selumetinib Dosen können bei Bedarf vom Studienteam zurückgehalten werden, um zu klären, ob ein unerwünschtes Ereignis möglicherweise mit dem Arzneimittel in Zusammenhang steht." • Um die Flexibilität zur Verbesserung der Compliance zu ermöglichen, wurde die Formulierung bezüglich Abweichungen und Zeitplanung aktualisiert. Abschnitt 7.2.4 des CSP wurde aktualisiert, um pharmakodynamische Studien einzubeziehen. • Das Formular „CSP Appendix IV" zur Erfassung von Fotodaten wurde aktualisiert, um einen Videoabschnitt aufnehmen zu können. • Der CSP Anhang VIII wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass Patienten, die eine Tracheostomie hatten, welche die, durch das PN verursachte, Atemwegsobstruktion umging, keine Schlafstudienauswertung benötigten. Patienten, die eine CPAP- oder BiPAP-Unterstützung benötigten, sollten eine Baseline-Schlafstudie in ihrer häuslichen Umgebung durchführen lassen. • Der Anhang VIII CSP (Atemwegsfunktion) wurde aktualisiert, um klarzustellen, dass Patienten mit einer Tracheostomie keine Lungenfunktionstests durchführen müssen. <u>Protokolländerungen N – 18. Juni 2018</u> • Die CAEPR- und SPEER Grade wurden aktualisiert. Die Liste der Risiken, die in Selumetinib-Studien berichtet wurden, für die es keine ausreichenden Beweise gibt um anzunehmen, dass es eine begründete Möglichkeit gibt, dass Selumetinib diese unerwünschten Ereignisse verursacht hat, wurde ebenfalls aktualisiert.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Protokolländerungen die nach dem DCO für den CSR Phase II am 29.06.2018 vorgenommen wurden <u>Protokolländerung O – 14. November 2018</u> • Die Häufigkeit der funktionellen Auswertungen für Patienten, die in Phase II Stratum 2 eingeschlossen waren, wurde reduziert. Da Stratum 2 Patienten mit nicht-klinisch signifikanten oder keinen funktionellen Defiziten eingeschrieben wurden, werden keine signifikanten Veränderungen der Ergebnisse dieser Auswertungen im Laufe der Zeit erwartet. • Es wurde klargestellt, dass bestimmt werden sollte, ob die Gewichtzunahme auf ein unerwünschtes Ereignis oder eine erwünschte Wirkung zurückzuführen ist. • Klarstellung, dass das volumetrische MRT, dass zur Bestimmung der Eignung für eine erneute Behandlung verwendet wird, als neuer Baseline-Scan für nachfolgende volumetrische Vergleiche verwendet werden sollte, anstelle des volumetrischen Baseline-MRTs bei Studieneinschluss. • Aktualisierung der Abschnitte zu den Kriterien für das Absetzen von der Protokolltherapie und den Kriterien für das Verlassen der Studie, damit die Patienten länger in Behandlung bleiben und einen Nutzen daraus ziehen können. <u>Protokolländerung P – 14. Januar 2019</u> • Die Verweise auf das NCI/NIH IRB wurde auf das „NIH Intramural IRB“ aktualisiert, aufgrund organisatorischer Änderungen. • Das CAEPR wurde auf Antrag des CTEP aktualisiert. <u>Protokolländerung Q – 14. August 2019</u> • Das Protokoll wurde überarbeitet, um das aktuelle CAEPR für Selumetinib zu berücksichtigen und die CTEP-Berichtspflichten von den Berichtspflichten des NIH Intramural Research Program zu unterscheiden. <u>Protokolländerung Q – 17. April 2020</u> • Berücksichtigung des Hämatom-Risikos auf Empfehlung des NIH Intramural IRB • Hinzunahme der Erfassung des Menarchealters • Abschnitt 3.6.1 des Protokolls aktualisiert, um anzugeben, dass Patienten, die ≥ 80 % der verschriebenen Dosis pro Zyklus erhalten, als adhärent und somit protokollkonform gelten. Dies dient zur Verdeutlichung, dass verpasste Dosen innerhalb adhärenter Zyklen nicht als Protokollabweichung betrachtet werden sollten.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Methoden**	
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	Patienten beider Geschlechter, aus allen ethnischen Gruppen sind für diese Studien geeignet gewesen, wenn die Einschlusskriterien erfüllt wurden. Phase I und Phase II der Studie **SPRINT** wurde vom NCI-POB an 4 Studienzentren in den Vereinigten Staaten durchgeführt: Washington, District of Columbia; Bethesda, Maryland, Cincinnati, Ohio; Philadelphia, Pennsylvania. **Phase I** Es wurden insgesamt 24 Patienten im Alter zwischen ≥3 und ≤ 18 Jahren in die Studie eingeschlossen. Die Geschlechterverteilung lag bei 13:11 (M:W). 6 Patienten, erhielten eine Dosis von 30 mg/m² und 12 Patienten, die eine Dosis von 20 mg/m² erhielten. Es wurde dann eine zusätzliche Dosis von 25 mg/m² implementiert, die 6 weitere Patienten erhielten. **Phase II** 50 Patienten im Alter von ≥ 2 und ≤ 18 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen, wobei mindestens 30 Patienten zwischen 6-18 Jahre alt sein sollten. Die Geschlechterverteilung lag bei 30:20 (M:W). **Einschlusskriterien** Alle Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen: 1. Alter in Phase I: Zwischen ≥ 3 und ≤ 18 Jahren bei Aufnahme in die Studie o Die Fähigkeit ganze Kapseln zu schlucken Alter in Phase II: zwischen ≥ 2 Jahren ≤ 18 Jahren o Eine Körperoberfläche von ≥ 0,55 m² o Die Fähigkeit ganze Kapseln zu schlucken 2. Diagnose: Eine diagnostizierte NF1 mit mindestens einem inoperablem PN. Dieses kann nicht vollständig chirurgisch entfernt werden, ohne das Risiko einer erheblichen Morbidität aufgrund der Umhüllung oder Lokalisation in der Nähe lebenswichtiger Strukturen, einer Invasivität oder einer hohen Vaskularität. Das PN muss eine signifikante Morbidität verursachen (Stratum 1) oder das Potenzial hierzu besitzen (Stratum 2). Dies kann sich beispielsweise (jedoch nicht ausschließlich) in Form von folgenden Veränderungen zeigen: o Kopf- und Halsläsionen, die eine Kompression der Atemwege oder großer Gefäße verursachen können o Paraspinal-Läsionen, die eine Myelopathie verursachen können

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		o Läsionen des Plexus brachialis (Armgeflecht) oder Plexus lumbalis (Lendennervengeflecht), die zu einer Nerven-kompression und einem Funktionsverlust führen können o Läsionen, die zu schwerwiegenden Deformierungen (z. B.: Augenläsionen) oder zu deutlichen Entstellungen führen können o Läsionen der Extremitäten, die eine Hypertrophie der Gliedmaßen oder einen Funktionsverlust verursachen o Schmerzhafte Läsionen Eine histologische Bestätigung des Tumors ist bei konsistenten klinischen und radiologischen Befunden nicht nötig, sollte jedoch in Betracht gezogen werden, wenn eine maligne Entartung eines PN klinisch vermutet wird. Ein PN ist definiert als ein Neurofibrom, welches entlang eines Nervs gewachsen ist und mehrere Faszikel und Verzweigungen betreffen kann. Ein spinales PN umfasst zwei oder mehr Ebenen mit Verbindungen zwischen den Ebenen, oder erstreckt sich entlang des Nervs. Zusätzlich zu einem PN müssen alle Studienteilnehmer entweder einen positiven Gentest für eine NF1 haben <u>oder</u> mindestens ein anderes der hier aufgeführten diagnostischen Kriterien für eine NF1 aufweisen: o Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken (≥ 0,5 cm bei präpubertären Patienten oder ≥ 1,5 cm bei post-pubertären) o Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste o Optikusgliom o Zwei oder mehr Lisch-Knötchen o Eine ausgeprägte Knochenveränderung (Dysplasie des Keilbeins oder Dysplasie/Ausdünnung der Röhrenknochenrinde) o Einen Verwandten ersten Grades mit NF1 3. <u>Messbare Erkrankung:</u> Die Patienten müssen mindestens ein messbares PN haben, definiert als eine Läsion von mindestens 3 cm, gemessen in einer Dimension. Patienten, die sich einer Resektion des PN unterzogen haben sind teilnahmeberechtigt, sofern das PN unvollständig reseziert wurde und messbar ist. <u>Phase II:</u> Die Messbarkeit und Eignung für eine volumetrische MRT-Untersuchung der Zielläsion muss vor der Rekrutierung eines Patienten beim NCI-POB bestätigt werden. Die Zielläsion wird als das klinisch relevanteste PN definiert, welches für eine volumetrische MRT-Unter-suchung geeignet sein muss. PNs werden vor der

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Rekrutierung als „typisches PN“ vs. „noduläres PN“ vs. „solitär noduläres PN“ klassifiziert. 4. <u>Vorherige Therapie:</u> Patienten kommen nur in Frage, wenn eine vollständige Resektion des Tumors nicht ohne ein erhebliches Risiko durchzuführen ist. o Da es keine standardmäßig wirksame Chemotherapie für Patienten mit einer NF1 und einem PN gibt, können Patienten in dieser Studie behandelt werden, ohne dass sie zuvor eine medikamentöse Therapie gegen ihr PN erhalten haben. o Da bei Selumetinib keine wesentliche Myelo-suppression zu erwarten ist, gibt es keine Begrenzung der Anzahl der vorherigen myelosuppressiven Therapien für PN oder andere mit NF1 assoziierte Tumormanifestationen wie z.B. ein optisches Gliom. o Patienten, die zuvor Prüfpräparate oder eine biologische Therapie, wie beispielweise Tipifarnib, Pirfenidone, Peg-Intron, Sorafenib, Imatinib oder andere zielgerichtete Therapien erhalten haben, sind zur Rekrutierung zugelassen. Es müssen mindestens 4 Wochen seit einer auf das PN abgestimmten medikamentöse Therapie verstrichen sein. Patienten, die eine vorherige medikamentöse Therapie für ihre PN erhalten haben, müssen sich von den akuten toxischen Wirkungen aller vorherigen Therapien auf Grad 1 der CTCAE v.4 erholt haben, bevor sie an dieser Studie teilnehmen o Wachstumsfaktoren, die die Anzahl oder Funktion der Thrombozyten oder der weißen Blutkörperchen unterstützen, dürfen nicht innerhalb der letzten 7 Tage vor der Aufnahme in die Studie verabreicht worden sein. o Vor der Aufnahme in die Studie müssen mindestens 6 Wochen vergangen sein, seit der Patient eine vorherige Strahlentherapie erhalten hat. o Es müssen mindestens 4 Wochen seit einer Operation verstrichen sein, wobei eine gute Wundheilung nachgewiesen werden muss. 5. <u>Leistungsstatus:</u> o Patienten > 16 Jahre müssen einen Karnofsky-Index von ≥ 70 %, und Kinder ≤ 16 Jahre müssen einen Lansky-Index von ≥ 70 % aufweisen. Patienten, die aufgrund einer Lähmung unabhängig von ihrem PN an den Rollstuhl gebunden sind, sollten als gehfähig betrachtet werden, wenn sie sich aufrecht in ihrem Rollstuhl befinden. Ebenso werden Patienten mit einer eingeschränkten Mobilität zusätzlich zur Notwendigkeit mechanischer Unterstützung (wie beispielsweise eine Tracheotomie oder CPAP bei

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		einem PN der Atemwege), für den Zweck dieser Studie als gehfähig betrachtet. 6. Hämatologische Funktion: Die Patienten müssen eine absolute Neutrophilenzahl von ≥ 1500/µl, einen Hämoglobinwert von ≥9g/dl und eine Thrombozytenzahl von ≥ 100.000/µl aufweisen. 7. Leberfunktion: Die Patienten müssen einen Bilirubin-Wert innerhalb des 1,5-fachen oberen Grenzwertes für ihre Altersgruppe aufweisen und eine AST/ALT innerhalb ≤ der 3-fachen Obergrenze der Norm, mit Ausnahme derjenigen Patienten mit Gilbert-Syndrom. 8. Nierenfunktion: Die Patienten müssen eine Kreatinin-Clearance/eine radioisotope GFR von ≥ 60ml/min/1,73m^2 aufweisen oder einen normalen Serumkreatinin-Wert entsprechend der Altersgruppe aufweisen: o 0,8 mg/dL bei ≤5 Jahren o 1,0 mg/dL bei 5 < Alter ≤ 10 Jahren o 1,2 mg/dL bei 10 < Alter ≤ 15 Jahren o 1,5 mg/dL bei >15 9. Herzfunktion: Eine normale Ejektionsrate (anhand von ECHO oder Herz-MRT) von ≥ 53 % (bei der Angabe eines Bereiches, wird der obere Wert des Bereiches verwendet); QTC oder QTcF von ≤ 450msec. 10. Ausreichender Blutdruck: Ein Blutdruck unter oder gleich des 95. Perzentils für Alter, Größe und Geschlecht. Ein akzeptabler Blutdruck kann mit Medikamenten zur Behandlung einer Hypertonie erreicht werden. 11. Informierte Einwilligung: Diagnostische oder Laboruntersuchungen, die ausschließlich zur Bestimmung der Eignung für diese Studie erfolgt sind, dürfen nur nach Einholung der schriftlichen, informierten Zustimmung aller Patienten oder ihrer Erziehungsberechtigten (bei Patienten unter 18 Jahren) durchgeführt werden. Wenn angemessen, werden pädiatrische Patienten in alle Diskussionen einbezogen. Dies kann durch einen der folgenden Vorgänge erreicht werden: a) das Screening-Protokoll des NCI-POB, b) ein vom IRB genehmigtes institutionelles Screening-Protokoll oder c) das studienspezifische Protokoll. Die Dokumentation der informierten Einwilligung für das Screening wird in der Forschungsakte der Patienten aufbewahrt. Untersuchungen oder Prozeduren, die für die klinische Indikation (nicht ausschließlich zur Bestimmung

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		der Eignung) durchgeführt wurden, können als Baseline-Werte verwendet werden, auch wenn diese vor Einholung der informierten Einwilligung erhoben worden sind. 12. Bereitschaft, eine übermäßige Sonnenexposition zu vermeiden und einen angemessenen Sonnenschutz zu verwenden, wenn eine Sonnenexposition zu erwarten ist. 13. Bereitschaft, den Verzehr von Grapefruits oder Bitterorangen während der Studie zu vermeiden (sowie andere Produkte, die diese Früchte enthalten wie z. B. Säfte oder Marmeladen), da diese die Verstoffwechselung von Selumetinib beeinflussen können. **<u>Ausschlusskriterien</u>** Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, kommen nicht für die Teilnahme an der Studie in Frage: 1. Schwangere oder stillende Frauen sind aufgrund des potenziellen Risikos von Nebenwirkungen auf Fötus oder Fruchtbarkeit durch ein Prüfpräparat ausgeschlossen. Vor der Aufnahme in die Studie muss bei allen Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest, entsprechend der Standards des NIH durchgeführt werden (Patientinnen in einem Alter ab 9 Jahren oder solchen mit einer pubertären Entwicklung). Männliche oder weibliche Personen im fortpflanzungsfähigen Alter dürfen nicht teilnehmen, wenn sie nicht zugestimmt haben eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Abstinenz zählt hierbei zu einer akzeptablen Methode der Geburten-kontrolle. 2. Phase I: Patienten, bei denen die Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffes innerhalb der ersten drei Zyklen (3 Monate) absehbar ist. Ein chirurgischer Eingriff im Zeitraum der DLT-Evaluation kann die Analyse der Adhärenz beeinträchtigen und/oder die Patienten unevaluierbar machen. 3. Patienten, die innerhalb der letzten 30 Tage ein Prüfpräparat erhalten haben. 4. Patienten mit einer laufenden Strahlentherapie, Chemotherapie, gegen den Tumor gerichteten Hormontherapie, Immuntherapie oder Therapie mit Biopharmazeutikum. 5. Patienten mit jeglichem Hinweis auf eine schwere oder unkontrollierte systemische Erkrankung, eine aktive Infektion, eine aktive Blutungsneigung oder eine Nierentransplantation, einschließlich aller Patienten mit bekannter Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV werden von der Studie ausgeschlossen. Patienten mit HIV, die einen adäquaten CD4-Wert vorweisen und keine antiretroviralen Medikamente benötigen, können eingeschlossen werden. 6. Patienten, die nach Meinung des Prüfarztes möglicherweise nicht in der Lage sind, die Anforderungen

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		der Sicherheitsüberwachung während der Studie zu erfüllen. 7. Patienten, die nicht in der Lage sind, Kapseln im Ganzen zu schlucken, da diese nicht zerkleinert oder zerbrochen werden können. 8. Patienten, bei denen kein MRT durchgeführt werden kann oder die eine Kontraindikation für eine MRT-Untersuchung (anhand des MRT-Protokoll) vorweisen. Patienten mit Prothesen, orthopädischen oder zahnmedizinischen Spangen, die die volumetrische Analyse der Ziel-PN im MRT beeinträchtigen würden. 9. Patienten mit hartnäckiger Übelkeit und Erbrechen, chronischer gastrointestinaler Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen) oder signifikanter Darmresektionen, die eine adäquate Absorption verhindern würden. 10. Patienten die zuvor mit Selumetinib oder einem anderen spezifischen MEK1/2-Inhibitor behandelt wurden (es sei denn die Patienten erfüllt die Kriterien für eine erneute Behandlung). 11. Patienten mit dem Nachweis eines Optikusglioms, eines malignen Glioms, eines malignen peripheren Nervenscheidentumors oder einer anderen Krebserkrankung, die eine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie nötig macht. 12. Patienten, bei denen Vitamin E von mehr als 100 % der empfohlenen Tagesdosis supplementiert wird. Jedes Vitamin E-haltige Multivitaminpräparat muss vor Beginn der Therapie abgesetzt werden. 13. Patienten, die trotz antihypertensiver Therapie zur Kontrolle des Blutdrucks keinen ausreichenden Blutdruck erreichen. 14. <u>Herzfunktion:</u> a.) Bekannte vererbte Koronarerkrankung b.) Symptomatische Herzinsuffizienz (nach NYHA frühere oder aktuelle Kardiomyopathie Klasse II-IV oder schwere Herzklappenerkrankung) c.) Frühere oder aktuelle Kardiomyopathie d.) Schwere Herzklappenerkrankung e.) Vorgeschichte von Vorhofflimmern 15. <u>Ophthalmologische Erkrankungen:</u> a.) Aktuelle oder frühere Vorgeschichte einer zentralen serösen Netzhautschädigung b.) Aktueller oder frühere Vorgeschichte eines Netzhautvenenverschlusses. c.) Bekannter Augeninnendruck (IOD) > 21 mmHg (oder ULN angepasst an Alter) oder unkontrolliertes

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Glaukom (unabhängig vom IOD). Patienten mit bekanntem Glaukom und erhöhtem IOD, die kein bedeutendes Sehvermögen haben (nur Lichtwahrnehmung oder keine Lichtwahrnehmung) und die keine Schmerzen im Zusammenhang mit dem Glaukom verspüren, können nach Diskussion mit der Studienleitung in Frage kommen. d.) Patienten, die eine andere signifikante Anomalien bei der augenärztlichen Untersuchung aufweisen, sollten mit der Studienleitung auf eine mögliche Eignung geprüft werden. e.) Augenärztliche Befunde, die auf ein langjähriges Gliom der Sehnervenbahn zurückzuführen sind (wie z. B. Sehverlust, Blässe des Sehnervs oder Strabismus) oder ein langjährig bestehendes orbito-temporales PN werden NICHT als signifikante Abnormität für die Zwecke der Studie betrachtet. 16. Patienten mit einer bekannten starken Überempfindlichkeit gegenüber Selumetinib/eines Hilfsstoffes von Selumetinib, oder eine Vorgeschichte von allergischen Reaktionen, die auf Verbindung mit ähnlicher chemischer oder biologischer Zusammensetzung wie Selumetinib zurückzuführen sind. 17. Patienten mit vor Kurzem erfolgter größerer Operationen innerhalb von mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung. Ausgenommen sind chirurgische Eingriffe für Gefäßzugänge. 18. Patienten mit jeglicher Form ungelöster chronischer Toxizität ≥ 2 Grades nach CTCAE aus vorheriger Anti-NF1-Therapie. Ausgenommen hierbei ist eine Alopezie. 19. Patienten, die nach klinischem Urteil des Prüfarztes nicht an der Studie teilnehmen sollten. Auch wenn dies kein Ausschlusskriterium ist, sollten die Patienten, sofern klinisch nicht als indiziert angesehen, die Einnahme anderer zusätzlicher, nicht zu dieser Studie gehörender und möglicherweise mit den Studienmedikamenten interferierender Medikamente, vermeiden. Insbesondere sollten die Patienten Medikamente vermeiden, von denen bekannt ist, dass diese die Aktivität der hepatischen mikrosomalen Isoenzyme CYP1A2, CYP2C19 und CYP3A4 entweder induzieren oder hemmen, da diese die Verstoffwechselung von Selumetinib beeinträchtigen können.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)	**Phase I** Es wurde ein standardmäßiges 3+3-Dosis-Eskalations-Schema verfolgt, um die MTD und die RP2D von Selumetinib bei pädiatrischen Patienten mit NF1 und inoperablem PN zu bestimmen. Toxizität, die während der ersten 3 Zyklen beobachtet wurde, wurde zur Definition der MTD herangezogen, angesichts der wahrscheinlichen Langzeitexpositionen

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		gegenüber Selumetinib bei NF1- Patienten. In jeder Dosisstufe wurden 3 – 6 Patienten mit Selumetinib behandelt. Die erste Kohorte erhielt eine Dosis von 20 mg/m² (diese wurde als sicher angesehen, da sie etwa 50 % der für Erwachsene empfohlenen Phase-II-Einzeldosis entspricht). Wenn bei keinen der ersten drei Patienten während der drei Therapiezyklen eine DLT auftrat, sollten weitere drei Patienten mit der nächsthöheren Dosisstufe (30 mg/m²) behandelt werden. Die höchste Dosisstufe überstieg die MTD für Erwachsene um eine Dosisstufe. Die Dosisstufen wurden wie folgt definiert: (Dosislevel; Dosierung; %-Änderung) • -1; 12 mg/m²; -40 % • 1; 20 mg/m²; +/- 0 % • 1,5 (MTD); 25 mg/m²; +25 % • 2; 30 mg/m²; +50 % • 3; 40 mg/m²; +33 % (Äquivalent zur Erwachsenenden MTD) • 4; 50 mg/m²; +35 % Trat eine DLT während Zyklus 1 – 3 bei mindestens einem Patienten der ersten Kohorte auf, so wurden weitere 3 Patienten in diese Dosisstufe aufgenommen. Trat bei ≥ 1 der hinzugefügten Patienten eine DLT auf, so wurde die MTD überschritten und die nächstniedrigere Dosisstufe wurde als MTD betrachtet. Wurde die MTD in der ersten Dosisstufe überschritten, wurde die nachfolgende Patientenkohorte mit der Dosisstufe -1 behandelt, was einer 30 %igen Dosisreduktion entsprach. Die Toxizität wurde anhand der NCI CTCAE eingestuft und ab einer Toxizität ≥ Grad 3, unter Berücksichtigung einiger Ausnahmen, als DLT festgelegt. **Phase II** In Phase II erhalten die Patienten, die aus der Phase I ermittelte MTD von 25 mg/m² BID. Die Verabreichung erfolgt in einem kontinuierlichen Dosierungsschema in etwa alle 12 Stunden. Die Dosis wurde auf 50 mg begrenzt, wenn die KOF ≥ 1,9m² betrug. Ein Therapiezyklus dauert 28 Tage ohne Ruhezeit zwischen den Zyklen. Die Behandlungsdauer beträgt mindestens 12 Monate und die Patienten werden für 5 Jahre nach Beendigung der Einnahme des Studienmedikamentes oder für eine Dauer von 7 Jahren nachbeobachtet – je nachdem, was länger ist.
5	Studienziel	**Phase I** Das Ziel der Phase I der Studie **SPRINT** ist es, die maximal tolerierte Dosis von Selumetinib bei pädiatrischen Patienten mit einer NF1 und inoperablen PN zu bestimmen. **Phase II** Daran anschließend soll in Phase II der Studie **SPRINT** eine Bewertung der partiellen oder vollständigen Ansprechrate des Zielläsion auf Selumetinib bestimmt, wobei eine Ansprechrate von 15 % als Nullhypothese verfolgt wird. Die Alternativ-

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		hypothese hierzu ist eine Ansprechrate von 36 %. Des Weiteren soll die Ansprechrate durch Charakterisierung der langfristigen Verträglichkeit, Sicherheit und der Ansprechdauer ergänzt werden.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**<u>Phase I</u>** **Primäre Zielkriterien** • Bestimmung der MTD, der erweiterten Verträglichkeit und der RP2D von Selumetinib, welches oral alle 12 Stunden nach einem kontinuierlichen täglichen Zeitplan für Zyklen von 28 Tagen ohne Ruhezeit zwischen den Zyklen bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 und inoperablem PN verabreicht wird. o Die MTD wird auf Basis der, während der ersten 3 Behandlungszyklen, beobachteten Toxizität definiert • Bestimmung der Plasma-Pharmakokinetik (PK) von Selumetinib zu den Zeitpunkten Baseline und Steady-State. o Blutproben wurden hierfür vor der ersten Selumetinib-Verabreichung und anschließend 0,5; 1; 2; 3; 5; 8; 10 – 12; 24 und 30 – 36 Stunden gewonnen. **Sekundäre Zielkriterien** • Bestimmung des Effektes von Selumetinib auf die Wachstumsrate von PN mittels automatisierter volumetrischer MRT-Untersuchung o Diese volumetrische MRT-Untersuchung findet zu Beginn (vor der Behandlung) und am Ende der Zyklen 5, 10 und nach jeweils 6 weiteren Zyklen (somit Zyklus 16, 22, 28 usw.) statt. o Zur Bestimmung der Antwortrate werden folgende Kriterien vorausgesetzt und sollten auf die Zielläsion angewandt werden: <u>Partielles Ansprechen (PR):</u> Eine ≥ 20 %ige Reduktion der Summe des Volumens aller Indexläsionen für ≥ 4 Wochen. Eine PR wird so lange als unbestätigt betrachtet, bis die Reduktion für mindestens 4 Wochen bestanden hat. Die beste Antwortrate wird als bestes Tumoransprechen auf die Behandlung abgeleitet und steht für die maximale Tumor-regression im Vergleich zur Baseline. <u>Stabile Erkrankung (SD):</u> Eine < 20 %ige Zunahme und < 20 %ige Abnahme in der Summe des Volumens aller Indexläsionen über ≥ 4 Wochen. <u>Progressive Erkrankung (PD):</u> Eine < 20 %ige Zunahme des Volumens von mindestens einer Indexläsion im Vergleich zum Volumen vor der Behandlung, gemessen zu Beginn der Behandlung. Das Auftreten eines neuen diskreten subkutanen NF qualifiziert nicht direkt eine Krankheitsprogression. Eine Einstufung als PD allein anhand neuer oder verstärkter

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Symptome, sollte nicht erfolgen und durch eine wiederholte MRT-Untersuchung abgeklärt werden. • Bestimmung der Adhärenz bei Dauermedikation mit Selumetinib in dieser Patientenpopulation o Diese wird mit folgender Formel berechnet: $\frac{(geplante\ Dosis - verpasste\ Dosis)}{geplante\ Dosis} x\ 100$ • Beschreibung und Definition der Toxizität bei pädiatrischen Patienten unter Dauermedikation mit Selumetinib o Anhand folgender Untersuchungen: klinische Chemie, Hämatologie, Urinanalyse, Vitalparameter, körperliche Untersuchung, Körpergewicht, EKG/ECHO oder kardiales MRT, ophthalmologische Untersuchungen, Patiententagebuch und unerwünschte Ereignisse. **<u>Phase II – Stratum 1</u>** Für die Phase II muss die Messbarkeit und Eignung für eine volumetrische Analyse des Ziel-PN bei den Patienten von der NCI-POB bestätigt worden sein. Zusätzlich müssen alle geplanten volumetrischen MRT-Untersuchung von einer führenden Expertin/einem führenden Experten in der REiNS Tumorbildgebenden Arbeitsgruppe durchgeführt werden. **Primäre Zielkriterien** • Bewertung der bestätigten partiellen und vollständigen Ansprechrate von Selumetinib, mittels volumetrischer MRT-Untersuchung bei Kindern und jungen Erwachsenen mit NF1 und inoperablem PN mit PN-bezogener Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie. o Diese volumetrische MRT-Untersuchung findet zu Beginn (vor der Behandlung) und vor den Zyklen 5, 9, 13, 17, 21, 25 (alle 4 Zyklen) und dann nach allen 6 Zyklen (somit Zyklus 31, 37, 43 usw.) statt. o Zur Bestimmung der Antwortrate werden folgende Kriterien vorausgesetzt und sollten auf die Zielläsion angewandt werden: <u>Vollständiges Tumoransprechen (CP):</u> Verschwinden der Zielläsion <u>Partielles Tumoransprechen (PR):</u> Verringerung des Volumens des Ziel-PN um 20 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert. Das PR bleibt unbestätigt bei erster Feststellung, wird bestätigt, wenn es innerhalb von 3 – 6 Monaten erneut beobachtet wird und wird anhaltend, sobald das Ansprechen des Tumors für 6 Monate oder länger aufrechterhalten bleibt.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Stabile Erkrankung (SD): Unzureichende Volumenveränderung gegenüber dem Ausgangswert, um als PR oder PD definiert zu werden (< 20 %ige Zunahme oder < 20 %ige Abnahme des Volumens des Ziel-PN). Progressive Erkrankung (PD): Zunahme des Volumens des Ziel-PN um 20 % oder mehr im Vergleich zum Ausgangswert oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Tumoransprechens nach Dokumentation eines PR. Das Auftreten eines neuen PN (mit Ausnahme neuer diskreter subkutaner Neurofibrome) oder eine eindeutige Progression bestehender klinisch relevanter nicht-Ziel-PN gilt ebenfalls als PD. o Alle Endpunkte der Tumorantwort (ORR, DOR, PFS, TTP und TTR) erfolgen anhand der volumetrischen 3D-MRT-Untersuchung des NCI-POB und basieren auf der Zielläsion. Die Endpunkte sind wie folgte definiert: Objektive Ansprechrate (ORR): Prozentsatz der Patienten mit CR oder bestätigter PR, basierend auf denjenigen Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Hierbei werden die Daten bis zur Progression oder der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor dem Zyklus mit fehlender Progression mit einbezogen. Jede CR oder PR, die anschließend an eine NF1-PN-Behandlung nach Studienabbruch auftrat, wird nicht miteingeschlossen. Dauer des Ansprechens (DOR): Die Zeit von der MRT-Untersuchung vor dem Zyklus des ersten dokumentierten (und bestätigten) Ansprechens bis zu der MRT-Untersuchung vor dem Zyklus der dokumentierten Progression oder des Todes bei fehlender Krankheitsprogression. Das Ende des Tumor-ansprechens sollte mit der prä-Zyklus-MRT-Untersuchung der Progression oder des Todes, die für den PFS-Endpunkt genannt wurde, übereinstimmen. Der Zeitpunkt des ersten Tumoran-sprechens wird als die erste MRT-Untersuchung vor dem Zyklus definiert, die das erste Tumoransprechen für PR oder CR gezeigt hat. Sofern ein Patient nach einem Tumoransprechen keine anschließende Progression erfährt, erfolgt die Zensierung des Patienten für die DOR-Analyse zur selben MRT-Untersuchung wie bei der PFS-Analyse. Progressionsfreies Überleben (PFS): Die Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis zu der MRT-Untersuchung vor dem Zyklus, in der eine Progression oder der Tod festgestellt wurde – unabhängig davon, ob der Patient die Studientherapie abbrach oder eine andere NF1-PN-Behandlung vor der Progression erhielt. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse eine Progression oder der Tod eingetreten ist, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor einem Zyklus zensiert. Wenn bei einem Patienten nach zwei oder mehr verpassten MRT-Untersuchung vor einem Zyklus eine Progression oder der Tod eintritt, wird der Patient zum Zeitpunkt

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor dem Zyklus zensiert. Zeit bis zur Progression (TTP): Die Zeit vom Beginn der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor dem Zyklus, in dem eine Progression festgestellt wurde – unabhängig davon, ob der Patient die Studientherapie abbrach oder eine andere NF1-PN-Behandlung vor der Progression erhielt. Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse keine Progression stattgefunden hat, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor dem Zyklus zensiert. Tritt bei den Patienten jedoch nach zwei oder mehr verpassten Zyklen eine Progression auf, wird der Patient bei der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor dem Zyklus zensiert. Wenn der Patient keine auswertbaren MRT-Untersuchungen vor dem Zyklus oder keine Baseline-Daten hat, wird er an Tag 1 zensiert. Die TTP wird immer aus den geplanten MRT-Untersuchungen vor dem Zyklus abgeleitet. Zeit bis zum Ansprechen (TTR): Die Zeit von Beginn der Studienbehandlung bis zur MRT-Untersuchung vor dem Zyklus des ersten dokumentierten vollständigen Ansprechens des Tumors oder eines anschließend bestätigten partiellen Ansprechens. Die prä-Zyklus-MRT-Untersuchung des ersten dokumentierten Ansprechens sollte mit derjenigen übereinstimmen, die für die DOR-Analyse verwendet wird. Die TTR-Zeit wird immer aus den geplanten MRT-Untersuchungen vor dem Zyklus abgeleitet. Nur Patienten, die ein komplettes oder ein bestätigtes partielles Ansprechen aufweisen, werden für die TTR berücksichtigt. **Sekundäre Zielkriterien** • Bewertung der bestätigten partiellen und vollständigen Ansprechrate von Selumetinib in der Gesamtpopulation aller behandelten Patienten (Patienten mit und ohne PN bedingter Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie) und solchen mit „typischem PN“ vs. „nodulärem PN“ vs. „solitär nodulärem PN“ o Hierfür werden volumetrische 3D-MRT-Untersuchungen verwendet und die gleiche Definition wie bei den primären Zielkriterien für eine PR zugrunde gelegt. • Bestimmen der Langzeitverträglichkeit und Sicherheit von Selumetinib o Hierfür werden detaillierte klinische Untersuchungen, Laboruntersuchungen, EKG/ECHO oder Herz-MRT, ophthalmologische Untersuchungen, Symptom Checklisten, Patiententagebücher, Unerwünschte Ereignisse und Evaluationen von Langzeit-Nachuntersuchungen verwendet.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Bestimmung der Ansprechdauer von Selumetinib o Diese wird anhand der DOR auf Basis von zentral ausgewerteten volumetrischen 3D-MRT-Untersuchungen bestimmt • Evaluation der Wirkung von Selumetinib auf die Knochenmineraldichte bei Patienten am NCI mit beeinträchtigter Knochenmineraldichte zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie o Dies erfolgt durch eine DEXA • Charakterisierung der Wirkung von Selumetinib auf Schmerz, Lebensqualität und körperliche Funktionsfähigkeit o Hierfür werden die NRS-11-Schmerzskala, der Pain Interference Index, Pain Medication Survey, PedsQL, QOL Background Form und der 6-Minuten-Gehtest verwendet • Bestimmung der funktionellen Beeinträchtigung, die durch PN sekundär entstanden sind, und des Effektes von Selumetinib auf die funktionellen Ergebnisse in Abhängig von der Lokation des PN o PN der Augenhöhle: funktionale Untersuchung (Sehfähigkeit) o Atemwegs-PN: funktionale Untersuchung (Schlafstudien, Lungenfunktion) o Motor-PN: Kraft und Bewegungsfreiheit, Bewertung der Beinlänge, Grooved Pegboard-Test, PROMIS (Mobilität und obere Extremitäten) o Darm/Blasen-PN: DVQ o PN das andere Morbidität verursacht: PN-spezifische Funktionsbewertung, in Absprache mit Studienteam • Bestimmung der Wirkung von Selumetinib auf eine Entstellung o Auswertung von Foto- und/oder Videomaterial • Bestimmung des Effektes von Selumetinib auf die Wachstumsrate des PN, basierend auf der volumetrischen Analyse von MRT-Studien, die vor der Rekrutierung erhalten wurden (falls verfügbar und geeignet für eine volumetrische Analyse) • Bestimmung der Zeit bis zur Progression (TTP) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei progressivem PN o Dies erfolgt anhand von zentral ausgewerteten volumetrischen 3D-MRT-Untersuchungen o Eine Progression wird definiert als: ≥ 20 % Zunahme des PN-Volumens innerhalb von 12 – 15 Monaten vor Baseline • Vergleich der PFS mit dem Placeboarm der RCT **01-C-0222**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ Dies erfolgt anhand von zentral ausgewerteten volumetrischen 3D-MRT-Untersuchungen entsprechend der REiNS Kriterien ○ Eine Progression wird definiert als: ≥ 20 % Zunahme des PN-Volumens innerhalb von 12-15 Monaten vor Baseline • Bestimmung der Pharmakokinetik von Selumetinib ○ Hierzu wird die PK an Tag 1 und dem Steady-State bestimmt • Bestimmung der Vorläuferzellen und Zytokine aus dem Knochenmark vor und während der Behandlung mit Selumetinib, um anschließend zu bewerten ob Veränderungen in Zell- und Zytokinprofilen mit dem Ansprechen korrelieren • Bei Patienten, bei denen ein Tumor der Sehnervenbahn oder ein anderes Gliom vorliegt, welches keine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie erfordert: Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf Veränderungen der Größe eines Tumors der Sehnervenbahn oder einem anderen Gliom. • Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf den MAP-Kinase-Weg in peripheren mononukleäre Blutzellen <u>Unerwünschte Ereignisse</u> Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jede Reaktion, Nebenwirkung oder jedes unerwünschte Ereignis, das während des Verlaufs der klinischen Studie im Zusammenhang mit der Anwendung eines Arzneimittels am Menschen auftritt, unabhängig davon, ob das Ereignis als mit der Behandlung zusammenhängend oder als klinisch bedeutsam angesehen wird. Für diese Studie umfassen UE sowohl vom Patienten berichtete Ereignisse als auch klinisch bedeutsame abnorme Befunde bei der körperlichen Untersuchung oder Laborauswertung. Eine neue Krankheit, ein neues Symptom, ein neues Zeichen oder eine klinisch signifikante Laboranomalie oder die Verschlechterung eines bereits bestehenden Zustands oder einer bereits bestehenden Anomalie wird als ein UE gewertet. Alle UE, einschließlich klinisch signifikanter abnormaler Befunde bei Laboruntersuchungen, unabhängig vom Schweregrad, werden bis zur Rückkehr zum Ausgangswert oder bis zur Stabilisierung des Ereignisses verfolgt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die mehr als 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparats auftreten und zumindest möglicherweise mit dem Prüfpräparat/der Intervention in Verbindung gebracht werden können, sollten erfasst und gemeldet werden. Ein abnormaler Laborwert wird als UE betrachtete, wenn diese durch eine der folgenden Eigenschaften gekennzeichnet ist:

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Sie führt zum Abbruch der Studie • Ist mit klinischen Anzeichen oder Symptomen verbunden • Erfordert eine Behandlung oder eine andere therapeutisch Intervention • Ist mit dem Tod oder einem anderen schwerwiegenden UE, einschließlich eines Krankenhausaufenthaltes, verbunden • Wird von Prüfarzt als von signifikanter klinischer Bedeutung beurteilt Wird ein abnormales Laborergebnis als klinisch bedeutsam eingestuft, so werden nötige Maßnahmen durch die den Prüfarzt den Patienten mitgeteilt. <u>Vermutete Nebenwirkung</u> Als vermutete Nebenwirkung gilt jedes unerwünschte Ereignis, bei dem die begründete Möglichkeit besteht, dass das Arzneimittel das unerwünschte Ereignis verursacht hat. Für die Zwecke der IND-Sicherheitsberichterstattung bedeutet „begründete Möglichkeit“, dass es Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen dem Arzneimittel und dem unerwünschten Ereignis gibt. Ein Verdacht auf eine unerwünschte Wirkung impliziert einen geringeren Grad an Gewissheit über die Kausalität als eine unerwünschte Wirkung, d. h. jedes unerwünschte Ereignis, das durch ein Arzneimittel verursacht wird. <u>Unerwartete Nebenwirkung</u> Ein unerwünschtes Ereignis oder eine vermutete Nebenwirkung gilt als „unerwartet“, wenn diese nicht in der Prüferinformation aufgeführt ist oder nicht mit der beobachteten Spezifität oder dem beobachteten Schweregrad aufgeführt ist; oder, falls eine Prüferinformation nicht erforderlich oder verfügbar ist, nicht mit den im allgemeinen Prüfplan oder an anderer Stelle im aktuellen Antrag beschriebenen Risikoinformationen übereinstimmt. „Unerwartet“ bezieht sich auch auf unerwünschte Ereignisse oder vermutete unerwünschte Wirkungen, die in der Prüferinformation als bei einer Klasse von Arzneimitteln auftretend oder aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels zu erwarten sind, aber nicht spezifisch als bei dem speziellen zu prüfenden Arzneimittel auftretend erwähnt werden. <u>Schwerwiegend</u> Ein nicht erwartetes Problem oder eine Protokollabweichung ist schwerwiegend, wenn es die Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses erfüllt oder wenn es die Sicherheit, das Wohlergehen oder die Rechte der Prüfungsteilnehmer anderer Personen gefährdet. <u>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</u> UE oder vermutete Nebenwirkung ist schwerwiegend, wenn es nach Ansicht des Prüfers oder des Sponsors zu einem der folgenden Ereignisse führt:

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Tod • Lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkung • Stationärer Krankenhausaufenthalt oder Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes • Anhaltende oder signifikante Unfähigkeit oder erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen • Eine angeborene Anomalie/ein Geburtsfehler • Wichtige medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern, können als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen angesehen werden, wenn sie nach angemessener medizinischer Beurteilung die Patienten gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erfordern, um eines der in dieser Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern Invalidität Eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit einer Person, normale Lebensfunktionen auszuführen. Lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelerfahrung Jedes UE oder jede vermutete Nebenwirkung, die den Patienten nach Ansicht der Prüferin/des Prüfers oder Sponsors in die unmittelbare Gefahr bringt, an der auftretenden Reaktion zu sterben, d.h., es handelt sich nicht um eine Reaktion, die, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wäre, zum Tod hätte führen können. Protokollabweichung (NIH Definition) Jede Änderung, Abweichung oder Abweichung von dem vom IRB genehmigten Forschungsprotokoll. Nichteinhaltung (NIH Definition) Die Nichteinhaltung der geltenden NIH-Richtlinien zum Schutz von Menschen in der Forschung (HRPP), der IRB-Anforderungen oder der behördlichen Anforderungen zum Schutz von Menschen in der Forschung. **Änderung der Zielkriterien nach Baseline** **Phase I** Protokolländerung C – 30.04.2021 • Das sekundäre Ziel der Gewinnung von PBMC zur Beurteilung der Wirkung von Selumetinib auf die ERK-Phosphorylierung wurde entfernt. Alle Verweise auf dieses sekundäre pharmakodynamische Ziel wurden aus dem CSP entfernt. Dies geschah aufgrund der sehr schlechten Korrelationen zwischen Veränderungen der ERK-

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Phosphorylierung und Veränderungen in Tumorproben, aus anderen Analysen klinischer Studien. <u>Protokolländerung G – 26.08.2013</u> • Die kardiale Toxizität wurde in die Definition der DLT aufgenommen, um zu klären als DLT angesehen werden sollte. • Eine Definition des klinischen Nutzens wurde hinzugefügt, um als Referenz für die Fortsetzung der Behandlung mit Selumetinib zu dienen, falls sich ein Patient von der Toxizität erholt. **<u>Phase II</u>** <u>Protokolländerung J – 28.12.2015</u> • Hinzufügung eines sekundären Ziels für die **SPRINT**-Phase II und eine Ergänzung der für dieses neue Ziel durchzuführenden pharmakodynamischen Bewertungen und Blutvolumenentnahmen (Phospho-ERK-Assay für PBMC). Auf Wunsch der EMA und AstraZeneca wurde das folgende sekundäre **SPRINT** Phase II-Ziel hinzugefügt: o Die Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf die ERK-Phosphorylierung in PBMC. • Die Definition des Anstiegs des PN-Volumens nach Dosisreduktion wurde geändert von „Anstieg des PN-Volumens ≥ 10 % aber < 20 %“ in „Anstieg des PN-Volumens ≥ 10 % gegenüber dem besten Ansprechen, aber ohne Erfüllung der Kriterien für eine progrediente Erkrankung“. Klarstellung der Definition der Zunahme des PN-Volumens nach einer Dosisreduktion, um Patienten, die eine Zunahme des PN-Volumens nach einer Dosisreduktion aufwiesen, die Rückkehr auf das Dosierungsniveau vor der Dosisreduktion zu ermöglichen. **Veränderungen die vor dem Vorliegen der endgültigen, validierten Ergebnisse vorgenommen wurden** • Da keine Daten für Stratum 2 in Phase II aufgenommen wurden, findet keine statistische Analyse der Stratum 2 statt. • Das sekundäre Zielkriterium der Phase II Stratum 1: „Bestimmung des Effektes von Selumetinib auf die Wachstumsrate des PN, basierend auf der volumetrischen Analyse von MRT-Studien, die vor der Rekrutierung erhalten wurden (falls verfügbar und geeignet für eine volumetrische Analyse)“ war explorativer Natur. Da keine Daten für Forschungszwecke erhoben worden sind, findet keine statistische Analyse statt. • Das sekundäre Zielkriterium der Phase II Stratum 1: „Bei Patienten, die sich zu dieser Studie anmelden und bei denen ein Tumor der Sehnervenbahn oder ein anderes Gliom vorliegt, welches keine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie erfordert: Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf Veränderungen der Größe eines Tumors der Sehnervenbahn oder einem anderen Gliom.“ War

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		explorativer Natur. Da keine Daten für Forschungszwecke erhoben worden sind, findet keine statistische Analyse statt. **Veränderungen die nach dem Vorliegen der endgültigen, validierten Ergebnisse vorgenommen wurden** • Der Schwellenwert für klinisch signifikante Verbesserungen der Exophthalmometrie wurde von > -2 mm auf < -2 mm korrigiert, da die Vorzeichenrichtung negativ sein muss, um anzuzeigen: je negativer der Wert, desto größer die Verbesserung. • Der Schwellenwert für klinisch signifikante Verbesserungen der HOTV oder Teller Acuity Sehtestkarte wurde von ≥ 0,2 logMAR auf < -0,2 logMAR korrigiert, da die Vorzeichenrichtung negativ sein muss, um anzuzeigen: je negativer der Wert, desto größer die Verbesserung • Es wurden die Fehlerspanne und der ICC sowohl für das PN-Volumen bei Baseline als auch für die prozentuale Änderung des PN-Volumens nach der Baseline erhoben. Die Einteilung wurde in dem Kapitel des SAP nicht differenziert. • Die Assoziation zwischen Post-Baseline longitudinalen Veränderungen der PRO/funktionellen Ergebnissen und Veränderungen des Tumorvolumens wurden beurteilt, die die Veränderungen in den klinischen Ergebnissen durch die Veränderungen des Tumorvolumens erklären und nicht andersherum. • Die zugehörigen 95 %-KI der Wachstumsrate wurden nicht basierend auf der Bootstrap-Methode reproduziert, da individuellen Patientendaten verfügbar waren und eine präzise Schätzung des Standardfehlers und des 95 %-KI ermöglicht haben. • Es wurden Referenzbereiche des lokalen Labors, anstelle der Projekt-Referenzbereiche verwendet, da für bestimmte Parameter eine Umrechnung zu fehlerhaften Grad-verschiebungen geführt hätten. Dosisreduzierungen wurden nicht gemäß SAP dargestellt, da keine Werte in der klinischen Datenbank hierzu eingetragen werden konnten und diese Reduzierungen somit nicht ausgewertet werden konnten.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**<u>Fallzahlbestimmung</u>** **<u>Phase I</u>** Es war geplant, bis zu 4 Dosisstufen mit Kohorten von 3 bis 6 Patienten in jeder Dosisstufe zu untersuchen. Die Patientenrekrutierung sollten für die Ermittlung der RP2D in Dosisstufe 4 auf 12 Patienten erweitert werden, um somit 6 Patienten ≤ 12 Jahre und 6 Patienten ≥ 13 Jahre einschließen zu können. Mit 3 Patienten, die in jeder der 3 Dosisstufen eingeschlossen wurden und 12 Patienten in der Dosisstufe 4, betrug die Mindestanzahl der für die Rekrutierung geplanten

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Patienten 21. Die maximale Anzahl von Patienten, die zur Durchführung dieser Studie erforderlich sind, betrug 30, wenn 6 Patienten in jeder der 3 Dosisstufen und 12 Patienten in der Dosisstufe 4 inkludiert werden sollten. **Phase II** Die Stichprobengröße für Phase II basiert auf einer angestrebten Ansprechrate von über 15 %, bei einem 2-seitigen 95 %-KI. Bei insgesamt 50 auswertbaren, symptomatischen Patienten, hatte ein exakter Binomialtest, mit einem nominalen 1-seitigen Signifikanzniveau von 2,5 %, eine Power von 90 %. Dieser kann somit den Unterschied zwischen der Nullhypothese mit einer Ansprechrate von 15 % und der Alternativhypothese mit einer Ansprechrate von 36 % aufdecken. Bei 14 oder mehr der 50 Patienten, würde die untere Grenze eines exakten 2-seitigen 95 %-KI für die Ansprechrate 16,2 % oder mehr betragen. Somit sind 14 oder mehr Antworten unter 50 auswertbaren Patienten diejenige Zahl, die zu einer statistisch signifikanten 15 % Ansprechrate, basierend auf einem 2-seitigen KI, führen würde. Somit wird geplant, insgesamt 50 auswertbare Patienten mit PN-bezogener Morbidität für das Stratum 1 zu rekrutieren, unabhängig von der Anzahl der asymptomatischen Patienten, die dem Stratum 2 im gleichen Zeitraum zugeordnet werden. Es wird erwartet, dass nicht mehr als insgesamt 75 Patienten eingeschlossen werden, bis die 50 Patienten mit einer PN-bezogenen Morbidität erreicht wurden. Bei 75 Patienten in der Gesamtpopulation, werden 19 oder mehr Antworten dieser 75 Patienten (bei einer Ansprechrate von ≥ 25 %) mit einem niedrigerem zweitseitigen 95 %-KI in Verbindung gebracht, welcher die 15 % Ansprechrate übersteigt. Wenn weniger als 75 Patienten eingeschlossen werden, bevor 50 Patienten mit einer PN-bezogenen Morbidität gefunden worden sind, wird der untere 95 %-KI ebenfalls konstruiert und in Bezug zum Ausschluss einer 15 % Ansprechrate diskutiert. **Phase I** **Behandlungsabbruch** Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss von der Protokolltherapie: 1. Nicht-medizinische oder administrative Gründe: a.) Verweigerung weiterer Behandlungen durch den Patienten b.) Ein Ausschluss wird im Interesse des Patienten als das Beste erachtet. c.) Schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll d.) Nichteinhaltung der Studienanforderungen 2. Patienten, die eine DLT entwickeln (Phase I) oder eine Toxizität entwickeln, die eine Dosisanpassung erforderlich

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		macht (Phase II) und die sich nicht innerhalb von 21 Tagen nach Absetzen des Medikamentes wieder auflöst 3. Wenn die DLT bei einem Patienten, der die Behandlung nach zwei Dosisreduktionen wieder aufgenommen hat, erneut auftritt 4. Patienten mit klinischen oder bildgebenden Hinweisen auf ein Fortschreiten der Erkrankung unter Behandlung 5. Patienten, die eine gleichzeitig schwerwiegende Erkrankungen entwickeln, die eine weitere Verabreichung von Selumetinib ausschließt oder kontraindiziert. 6. Bei Patientinnen, bei denen eine Schwangerschaft festgestellt wird, wird Selumetinib sofort und dauerhaft abgesetzt. 7. Patienten, die sich einer vollständigen chirurgischen Resektion des PNs unterzogen haben. **Studienabbruch** Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss aus der **SPRINT** Phase I Studie: 1. Tod 2. Der Nachverfolgung verloren gegangen 3. Rücknahme der Zustimmung zur weiteren Datenübermittlung 4. Gescheitertes Screening **<u>Phase II</u>** **<u>Behandlungsabbruch</u>** Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss von der Protokolltherapie: 1. Nicht-medizinische oder administrative Gründe: a.) Verweigerung weiterer Behandlungen durch den Patienten b.) Ein Ausschluss wird im Interesse des Patienten als das Beste erachtet. c.) Schwerwiegende Verstöße gegen das Protokoll d.) Nichteinhaltung der Studienanforderungen 2. Patienten, die eine DLT entwickeln (Phase I) oder eine Toxizität entwickeln, die eine Dosisanpassung erforderlich macht (Phase II) und die sich nicht innerhalb von 21 Tagen nach Absetzen des Medikamentes wieder auflöst 3. Patienten mit klinischen oder bildgebenden Hinweisen auf ein Fortschreiten der Erkrankung unter Behandlung 4. Patienten, die eine gleichzeitig schwerwiegende Erkrankungen entwickeln, die eine weitere Verabreichung von Selumetinib ausschließt oder kontraindiziert.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		5. Bei Patientinnen, bei denen eine Schwangerschaft festgestellt wird, wird Selumetinib sofort und dauerhaft abgesetzt. 6. Patienten, die sich einer vollständigen chirurgischen Resektion des PNs unterzogen haben. Vor der Dokumentation des Absetzens von Selumetinib, sollen alle Patienten etwa 30 Tage nach der letzten Dosis einer Sicherheitsuntersuchung unterzogen werden. Anschließend sollen die Patienten im Rahmen der Langzeitsicherheitsbeurteilung weiter kontrolliert werden, bis sie die Kriterien für das Ausscheiden aus der Studie erfüllen. Nachbeobachtungsdaten sind für alle Patienten erforderlich, außer die Einwilligung wurde zurückgezogen. Patienten, die aufgrund einer Selumetinib induzierten Toxizität permanent von der Behandlung ausgeschlossen wurden, sollen bis zum vollständigen Abklingen oder bis zur Stabilisierung der Toxizität, mindestens jedoch 30 Tage nach der letzten Dosis Selumetinib, überwacht werden – je nach dem, was später eintritt. **Studienabbruch** Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss von der **SPRINT** Phase II Studie: 1. Tod 2. Der Nachverfolgung verloren gegangen 3. Rücknahme der Zustimmung zur weiteren Datenübermittlung 4. Erfüllung der Langzeitsicherheitsbeurteilung 5. Gescheitertes Screening
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Zufallisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblindung	Unverblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	**Analyse Populationen** **Phase I – Analysesets** DLT Analysis Das DLT-Analyse-Set schloss alle Patienten mit ein, die entweder die DLT-Bewertungsperiode mit ausreichender Dosierung erfüllt hatten (mindestens 85 % der verordneten Dosis wurden den Patienten während der ersten 3 Behandlungszyklen verabreicht), oder die 1 oder mehr Dosen erhalten hatten und bei

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		denen in diesem Zeitraum eine DLT aufgetreten ist. Das DLT-Analyse-Set wurde zur Bestimmung der RP2D Dosis, sowie zur Bewertung der Adhärenz unter Dauermedikation mit Selumetinib verwendet. *Safety*-Population Die *Safety*-Population wird alle Patienten umfassen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Pharmakokinetik-Analyse-Set Das PK-Analyse Set wird alle Patienten einschließen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben und von denen mindestens eine Probe nach Einnahme der Dosis für die PK-Analyse gewonnen wurde. *Full Analysis Set (FAS)* Das FAS wird alle Patienten umfassen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben (dies ist das gleiche wie bei der *Safety*-Population). **Phase II -Analysesets** *Full Analysis Set* Das FAS wird alle Patienten umfassen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben (dies ist das gleiche wie bei der *Safety*-Population). *Safety*-Population Die *Safety*-Population wird alle Patienten umfassen, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. Pharmakokinetik-Analyse-Set Das PK-Analyse-Set umfasst alle Patienten, die mit dem FAS analysiert wurden und von denen mindestens eine Probe nach Einnahme der Dosis für die PK-Analyse gewonnen wurde. **Statistische und analytische Methoden** Deskriptiv werden die Anzahl an Patienten (n), Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimal -und Maximalwerte für kontinuierliche Variablen, als auch Zahlen und Prozentsätze für kategoriale Variablen angegeben. Im Rahmen dieser Studie wurde keine formale Hypothesenprüfung durchgeführt. Für Phase I und II dieser Studie werden Alter, Gewicht, Größe, KOF, Geschlecht, Kultur und Ethnie der Patienten angegeben. **Phase I – Primär** RP2D Evaluation der RP2D auf Basis des DLT Analyse-Set. Zusammenfassung der Dosisentscheidungen und DLTs während der ersten 3 Behandlungszyklen. Beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben, die Anzahl an Personen je Dosis und die Beschreibung und Anzahl der aufgetretenen DLTs.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Pharmakokinetik Das PK-Analyse Set beinhaltet alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben und von denen mindestens eine Probe nach Einnahme der Dosis für die PK-Analyse gewonnen wurde. **Phase I – Sekundär** Volumenänderung der Zielläsion Änderungen im Wachstum des PN werden deskriptiv durch Zusammenfassung der prozentualen und absoluten Änderungen des PN-Volumens von der Baseline bis zu den geplanten Bewertungen vor dem Zyklus aufgeführt. Das durchschnittliche Tumorvolumen mit dem zugehörigen 95 %-KI wird ebenfalls grafisch über die Zeit hinweg dargestellt. Anhand von Wasserfalldiagrammen sollen die positivsten prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert dargestellt werden. Hierbei wird die beste prozentuale Veränderung als maximale Reduktion vom Ausgangswert oder (bei fehlender Reduktion) als minimaler Anstieg vom Ausgangswert bis zum DCO abgeleitet. Zusätzlich wird die beste prozentuale Veränderung des PN-Volumens jedes Patienten als separater Balken dargestellt und von der größten Zunahme zur größten Abnahme geordnet. Um das Tumorvolumen der einzelnen Patienten darzustellen, wurde ein Spaghetti-Plot verwendet. Zusätzlich wurden Spaghetti-Plots erstellt, die für jeden Patienten die prozentuale Veränderung des Tumorvolumens als Linie über die Zeit darstellen und die Progression abbilden. Referenzlinien auf den Ebenen +20 % und -20 % Veränderung der Tumorgröße – die einer Progression oder partiellen Ansprechen entsprechen – wurden zu den Wasserfall- und Spider-Plots hinzugefügt. **Explorative Analysen in Phase I und II** Als explorativer Endpunkt wurde das partielle Volumen der Zielläsion, die der Zeitpunkt der Studienvisite und nach einer Unterbrechung erneut behandelte Patienten untersucht. Phase I: ORR, DOR, TTR, Sicherheit Phase II: PN Wachstumsrate in NH-Studie; Vergleich NH-Studie und **SPRINT** hinsichtlich Ansprechrate und PFS; **Phase II – Primär** ORR Die ORR wird mit entsprechendem 2-seitigen exakten 95 %-KI, basieren auf der Clopper-Pearson-Methode, dargestellt. Die beste ORR, definiert als das beste Ansprechen von Beginn der Behandlung bis zur Progression oder der letzten auswertbaren volumetrischen MRT-Untersuchung, wird ebenfalls nach Kategorien (bestätigte PR, unbestätigte PR, stabile Erkrankung, Progression oder nicht auswertbar) zusammengefasst. Zusätzlich werden auch das Gesamtansprechen bei DCO nach Kategorien (CR, unbestätigte PR, bestätigte PR, stabile Erkrankung, Progression oder nicht auswertbar) und die ORR nach PN-Status bei Studieneinschluss (progressiv, nicht-progressiv oder

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		unbekannt) zusammengefasst. Eine Sensitivitätsanalyse basierend auf einer unabhängigen zentralen Überprüfung (ICR) der Bildgebungsdaten wurde ebenfalls durchgeführt. Es wurden Kreuztabellen-Zusammenfassungen der PN-Ansprechrate durch die zentrale NCI-POB-Analyse gegenüber der ICR-Analyse erstellt, um die Übereinstimmung zwischen den Ziel-PN-Ansprechrate der zentralen NCI-POB-Analyse im Verhältnis zu den Antworten der ICR-Analyse zu bewerten. **Phase II – Sekundär** **Tumorvolumen** Änderungen im Wachstum des PN werden deskriptiv durch Zusammenfassung der prozentualen und absoluten Änderungen des PN-Volumens von der Baseline bis zu den geplanten Bewertungen vor dem Zyklus aufgeführt. Das durchschnittliche Tumorvolumen mit dem zugehörigen 95 %-KI wird ebenfalls grafisch über die Zeit hinweg dargestellt. Anhand von Wasserfalldiagrammen sollen die positivsten prozentualen Änderungen gegenüber dem Ausgangswert dargestellt werden. Hierbei wird die beste prozentuale Veränderung als maximale Reduktion vom Ausgangswert oder (bei fehlender Reduktion) als minimaler Anstieg vom Ausgangswert bis zum DCO abgeleitet. Zusätzlich wird die beste prozentuale Veränderung des PN-Volumens jedes Patienten als separater Balken dargestellt und von der größten Zunahme zur größten Abnahme geordnet. Um das Tumorvolumen der einzelnen Patienten darzustellen, wird ein Spaghetti-Plot verwendet. Zusätzlich werden Spaghetti-Plots erstellt, die für jeden Patienten die prozentuale Veränderung des Tumorvolumens als Linie über die Zeit darstellen und die Progression abbilden. Referenzlinien auf den Ebenen +20 % und -20 % Veränderung der Tumorgröße – die einer Progression oder partiellen Ansprechen entsprechen – werden zu Wasserfall- und *Spider*-Plots hinzugefügt. In Phase II werden Patienten, die bei Studieneintritt eine PN-Progression aufweisen und Patienten, die eine oder mehrere Selumetinib-Dosisreduktionen aufgrund einer Toxizität hatten, im Wasserfalldiagramm markiert. Auch der Typ des PN (typisch, nodulär oder solitär) wird markiert. Das Tumorvolumen wird ebenfalls aufgeführt, einschließlich der primären PN-Läsionsstellen und der Bewertung des Ansprechens – wobei das beste Ansprechen gekennzeichnet wird. Die Zusammenfassungen und Abbildungen werden nach Dosisstufen aus Phase I dargestellt. **Analyse der Tumoransprechrate (ORR)** Für Phase II ist die ORR bei Patienten mit PN-bezogener Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie der primäre Endpunkt. Für die Phase I ist die ORR ein explorativer Endpunkt und wird nach Dosisstufe dargestellt. Die ORR wird entsprechenden 2-seitigen exakten 95 %-KI auf Basis der

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Clopper-Pearson-Methode dargestellt. Für Phase I wird die ORR nach Dosisstufe und insgesamt zusammengefasst. Für Phase II wird nach PN-Status bei Baseline (progredient, nicht-progredient oder unbekannt) zusammengefasst. **Analyse der Dauer des Ansprechens (DOR)** Basierend auf der zentralen NCI-POB-Überprüfung der volumetrischen 3D-MRT-Bilder werden Kaplan-Meier-Diagramme der DOR nur von den Zielläsionen präsentiert. Zusätzlich wird die mediane DOR und der 95 %-KI mit dieser Methode berechnet. Anzahl und prozentualer Anteil derjenigen Patienten mit einer Tumoransprache, die vor Zyklus 9, 13, 17 und 25 im Ansprechen verbleiben, werden ebenfalls mit der KM-Methode zusammengefasst. Zusätzlich wird auch die mediane Dauer bis zum Beginn des Ansprechens ab Baseline mit entsprechendem 95 %-KI anhand der KM-Methode berechnet. Hierbei werden Anzahl und prozentualer Anteil derjenigen Patienten zusammengefasst, bei denen ein CR oder PR vor Zyklus 5, 9, 13, 17 und 25 auftrat. Klassifiziert nach dem Status des PN (progressiv, nicht-progressiv oder unbekannt) werden Swimmer-Plots erstellt, die das Tumoransprechen jedes Patienten während der Behandlung zeigen. Beginn der bestätigten PR, Krankheitsprogression, eine anhaltende bestätigte PR, eine SD bei DCO oder ein Behandlungsabbruch werden anhand von grafischen Symbolen ergänzt. Für Phase I ist die DOR ein explorativer Endpunkt, bei dem Zusammenfassungen und Diagramme nach Dosisstufen dargestellt werden. **Analyse des progressionsfreien Überlebens (PFS)** Ein KM-Plot des PFS wird für die Patienten in Phase II präsentiert. Die mediane PFS (berechnet aus dem KM-Diagramm mit einem 95 %-KI) und das prozentuale PFS bei den Bewertungen vor Zyklus 5, 9, 13, 17 und 25 werden zusammengefasst. **Analyse der Zeit bis zur Progression (TTP)** Ein KM-Plot der TTP wird für die Patienten in Phase II präsentiert. Die mediane TTP (berechnet aus dem KM-Diagramm mit einem 95 %-KI) und die prozentuale TTP bei den Bewertungen vor Zyklus 5, 9, 13, 17 und 25 werden zusammengefasst. **Analyse der Zeit bis zum Ansprechen (TTR)** Ein KM-Plot der TTR wird für die Patienten in Phase I und Phase II präsentiert. Die mediane TTR (berechnet aus dem KM-Diagramm mit einem 95 %-KI) und die prozentuale TTR bei den Bewertungen vor Zyklus 5, 9, 13, 17 und 25 werden zusammengefasst. Für Phase I wird die TTR nach Dosisstufe zusammengefasst. **Sensitivität und explorative Analyse für Phase II** Es wird eine unabhängige zentrale Überprüfung (ICR) der volumetrischen 3D-MRT-Untersuchungen gemäß REiNS-

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Kriterien durchgeführt. Diese Überprüfung dient als Sensitivitätsanalyse, um die Robustheit des zentralen Einzelgutachters bei der Analyse des primären Ziels der ORR und das sekundären Ziels der DOR in Phase II zu bewerten. Die ORR-, DOR- und Tumorvolumendaten, die auf dem ICR basieren, werden mit der gleichen statistischen Methode, wie für die Analyse von ORR, DOR und Tumorvolumina, nur für die ZL berechnet. Zusätzlich wird eine Konkordanzanalyse durchgeführt, um die zentrale NCI-POB-Tumorantworten im Verhältnis zu den ICR-Antworten zu beschreiben. Es werden Kreuztabellen des Tumoransprechens (CR, PR, SD, PD) durch das zentrale NCI-POB Review im Vergleich zum Tumoransprechen (CR, PR, SD, PD) aus dem ICR präsentiert. Separate Zusammenfassungen werden für ICR nach den modifizierten REiNS- und modifizierten RECIST 1.1 Kriterien präsentiert. **Analyse der DOR auf Basis der tatsächlichen Bewertungsdaten** Die Ableitung der DOR erfolgt basierend auf den geplanten volumetrischen MRT-Untersuchungen vor einem Zyklus, wobei jeder Zyklus 28 Tage beträgt. Für die DOR wird eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der tatsächlichen Daten der volumetrischen MRT-Untersuchung oder des Todes (falls eingetreten) durchgeführt, um die Robustheit der Ergebnisse basierend auf den Bewertungen vor dem Zyklus zu bewerten. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die nach 8 und 12 Monaten noch auf die Therapie ansprechen, werden ebenfalls nach der KM-Methode zusammengefasst. Die mediane Zeit bis zum Beginn des Ansprechens ab Beginn der Studienbehandlung und das entsprechende 95 %-KI werden ebenfalls auf Grundlage der KM-Methode berechnet. Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten mit einem Ansprechen bis Monat 4, 8 und 12 werden zusammengefasst. Nur Patienten, die ein CR oder bestätigtes PR aufweisen, werden in die Analyse mit einbezogen. **Fehlerquote/Konfidenzintervall für Tumormessungen geschätzt durch Inter-Reader-Reliabilität** Um die Inter-Leser-Reliabilität zu bestimmen, werden zwei unabhängige PAREXEL-Radiologen die 3D-MRT-Scans Baseline, zu jedem einzelnen Zeitpunkt und als Gesamtüberprüfung bei den gleichen zehn Patienten kontrollieren. Die vollständigen Patientenfälle werden zufällig von der Bildmanagement-Gruppe von PAREXEL ausgewählt und den Gutachtern von den Projektleitern zugewiesen. Mit Hilfe des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) werden die Übereinstimmungen zwischen den Gutachtern bewertet. Liegt keine Variation zwischen den Gutachtern vor, so liegt der Wert des ICC = 1. Ein Wert nahe 1 zeigt eine ausgezeichnete Übereinstimmung zwischen den beiden Bewertungen.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Die Intra-Subjekt-Abweichung beschreibt die Fehlerquote bei den Tumormessungen und wird zusammengefasst, um die Fehlerquote aufgrund des ICR zu bewerten. **Explorative Analysen** Es werden explorative Analysen durchgeführt, um die Beziehung zwischen dem Tumorvolumen/der Ansprechrate und den, von den Patienten berichteten und funktionellen Ergebnissen zu bewerten. • Korrelationsanalysen: o Untersuchung der Korrelation zwischen den von Patienten/Eltern berichteten und funktionellen Ergebnissen und dem Tumorvolumen bei Baseline, anhand eines Streudiagramms und dem Spearman-Rangkorrelationskoeffizienten. o Untersuchung der Korrelation zwischen den Veränderungen der von Patienten /Eltern berichteten und funktionellen Ergebnissen und den Veränderungen des Tumorvolumens vor Zyklus 13. Die Tumormessungen werden als prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert dargestellt. Auch hier wird der Spearman-Rangkorrelationskoeffizient angegeben, als auch der 95 %-KI und der p-Wert. o Auswertung der Assoziation zwischen dem Tumor-ansprechen vor Zyklus 13 und der klinisch bedeutsamen Veränderung des PRO/der funktionellen Ergebnisse vor Zyklus 13, anhand eines exakten Fisher-Test. Sowohl Teststatistik, p-Wert und Kontingenztabelle werden erstellt. Die Analyse wird für alle oben genannten PRO/funktionellen Endpunkte durchgeführt. **Sensitivitätsanalyse: *Independent Centralized Review* (ICR):** Auf Anfrage der Zulassungsbehörde wurde ein retrospektives ICR der volumetrischen MRT-Scans von **SPRINT** Phase II Stratum 1 nach modifizierten REiNS- (Sensitivitätsanalyse) und modifizierten RECIST-Kriterien (explorative Analyse) durchgeführt. Die Independent Review Charter beschreibt das ICR und definiert die Prozesse, Rollen und Verantwortlichkeiten von AstraZeneca und PAREXEL (CSR Appendix 12.1.16). Das ICR wurde unter Verwendung derselben modifizierten REiNS-Kriterien durchgeführt, die von der zentralen Überprüfung des NCI-POB verwendet wurden Die Modifikation in den Standard-REiNS- und RECIST 1.1-Kriterien basierte auf der Verwendung nur der Zielläsion zur Ableitung des Ansprechens. Die ICR-Analyse wurde von PAREXEL Medical Imaging durchgeführt, wobei die volumetrischen MRTs von entweder von einem unabhängigen Ganzkörperradiologen oder einem Neuro-Radiologen durchgeführt wurde (2 Radiologen und 1 Neuro-Radiologe waren verfügbar).

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		<u>Zusätzliche Analysen: Vergleich zu externen Kontrollen</u> Wie im SAP präspezifiziert, werden die Ergebnisse der Zeit bis zur Progression (*Time to Progression*, TTP) und des progressionsfreien Überlebens (*Progression Free Survival*, PFS) aus dem Placebo-Arm der vom NCI-POB koordinierten Tipifarnib RCT (**01-C-0222**; nur Phase A) und der Studie **NCI-08-C-0079** als externe Kontrolle für die Interpretation und Kontextualisierung der **SPRINT** Phase-II-Stratum-1-Wirksamkeitsdaten verwendet und sind in im Studienbericht enthalten. TTP/PFS-Daten von Patienten mit NF1 und inoperablen, progressiver PN, mit dem Potenzial, signifikante Symptome/Komplikationen zu verursachen aus dem Placebo-Arm der Tipifarnib-Studie **01-C-0222** werden hierfür herangezogen. Dieser externe Vergleich wurde als geplanter sekundärer Endpunkt in das **SPRINT** CSP aufgenommen. Zusätzlicher Kontext zu den Wirksamkeitsdaten aus **SPRINT** Phase II Stratum 1 wird durch PN-Wachstumsdaten aus der Studie **NCI-08-C-0079** als externe Kontrolle bereitgestellt.
	Ergebnisse	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Die Patientenflüsse sind als Diagramme in Abbildung 4-140 (Phase I) und Abbildung 4-141 (Phase II) im Anschluss an die Tabelle dargestellt.
13	Rekrutierung	**<u>Allgemein</u>** Es wurden Anstrengungen unternommen, um die Rekrutierung auf eine repräsentative Population auszuweiten. Dennoch muss bei einer gezielten Patientenpopulation ein Gleichgewicht zwischen einerseits Überlegungen zur Patientensicherheit und der Beschränkung der Anzahl an Personen, die potenziell toxischen oder unwirksamen Behandlungen ausgesetzt werden und andererseits der Notwendigkeit, geschlechtsspezifische und ethnische Aspekte in der klinischen Forschung zu berücksichtigen gefunden werden. **<u>Phase I</u>** Die Rekrutierung hat in vier Institutionen stattgefunden: NCI-POB, Children's Hospital of Philadelphia, *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* und dem *Children's National Medical Center*. **<u>Phase II</u>** Zur Bewertung der Veränderung der PN-bezogenen Morbidität, wurden die Patienten in zwei Strata aufgeteilt. In Stratum 1 befanden sich diejenigen Patienten, die eine PN-bezogene Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie aufwiesen. Patienten, die keine signifikante PN-bezogene Morbidität zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie hatten,

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		jedoch ein Potenzial für die Entwicklung einer solchen vorwiesen, wurden in Stratum 2 aufgenommen.
14	Deskriptive Daten zu Baseline je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Baseline, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	Die Phase II der Studie **SPRINT** ist bisher noch nicht abgeschlossen, somit gilt die Studie als laufend. **Phase I** Die Phase I der Studie **SPRINT** hat am 21.09.2011 begonnen und der letzte Patient wurde am 27.02.2014 eingeschlossen. **Phase II** Die Phase II, Stratum 1 der Studie **SPRINT** hat am 12.08.2015 begonnen und der letzte Patient wurde am 22.08.2016 eingeschlossen. Der DCO für Phase II hat am 29.06.2018 stattgefunden. Phase II der Studie ist noch nicht abgeschlossen. Die Darstellung der dem Anwendungsgebiet zugrunde liegenden Patientenpopulation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Die vorliegende Studie ist eine nicht randomisierte, offen geführte und einarmige Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	**Phase I** Alle 24 eingeschlossenen Patienten erhielten mindestens eine Dosis Selumetinib. Für das FAS, die *Safety*-Population und das DLT konnten alle 24 Patienten inkludiert werden. Hinsichtlich des Zielkriteriums der PK konnten 18 Patienten für das PK-Analyse-Set berücksichtigt werden. Von den anderen 6 Patienten lag keine Probe, nach Einnahme von Selumetinib vor, die Voraussetzung für die Analyse war. Während der Phase I der Studie **SPRINT** erhielten 12 Patienten 20 mg/m². Von diesen brachen 2 Personen die Behandlung vorübergehend ab (Rücknahme der Zustimmung = 1; andere Gründe = 1). Insgesamt 7 Personen brachen die gesamte Behandlung ab (unerwünschtes Ereignis = 1; Erkrankungsprogression = 1; Patient nicht gewilligt, Behandlung fortzusetzten = 2; andere Gründe = 3) und davon brachen 4 Personen die gesamte Studie ab (freiwilliger Abbruch = 3; Erkrankungsprogression = 1). Aus der Gruppe derjenigen Patienten, die 25 mg/m² Selumetinib erhielten, brach ein Patient die Behandlung vorübergehend ab (Rücknahme der Zustimmung = 1), führte die Behandlung jedoch fort. In dieser Gruppe brach niemand die gesamte Behandlung oder Studie ab. In der Gruppe der Patienten, die 30 mg/m² Selumetinib erhielten, brach niemand die Behandlung vorübergehend ab. Insgesamt brachen 4 Personen die gesamte Behandlung ab (unerwünschtes Ereignis = 2; Erkrankungsprogression = 1; Behandlungs-

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		zeitraum erfüllt = 1) und 4 Personen brachen die gesamte Studie ab (freiwilliger Abbruch = 1; Erkrankungsprogression = 1; unerwünschtes Ereignis = 1; andere Gründe = 1). **Phase II** Alle 50 Patienten erhielten mindestens eine Dosis Selumetinib. Alle 50 Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen. Während der Phase II der Studie **SPRINT** erhielten 50 Patienten 25mg/m² Selumetinib. Insgesamt 26 Patienten setzten die Studienmedikation ab (unerwünschtes Ereignis = 6; Erkrankungsprogression = 6; Ermessen des Prüfarztes = 6; Patient nicht gewilligt, Behandlung fortzusetzten = 3; Komplikationen/interkurrente Erkrankung = 2; Behandlungszeitraum erfüllt = 1; schwerer Protokollverstoß = 1; andere Gründe = 1) und 12 Patienten brachen die gesamte Studie ab (freiwilliger Abbruch = 3; Wechsel zu alternativer Behandlung = 2; Erkrankungsprogression = 1; *Lost to follow-up* = 1; andere Gründe = 5).
a: nach TREND 2004. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

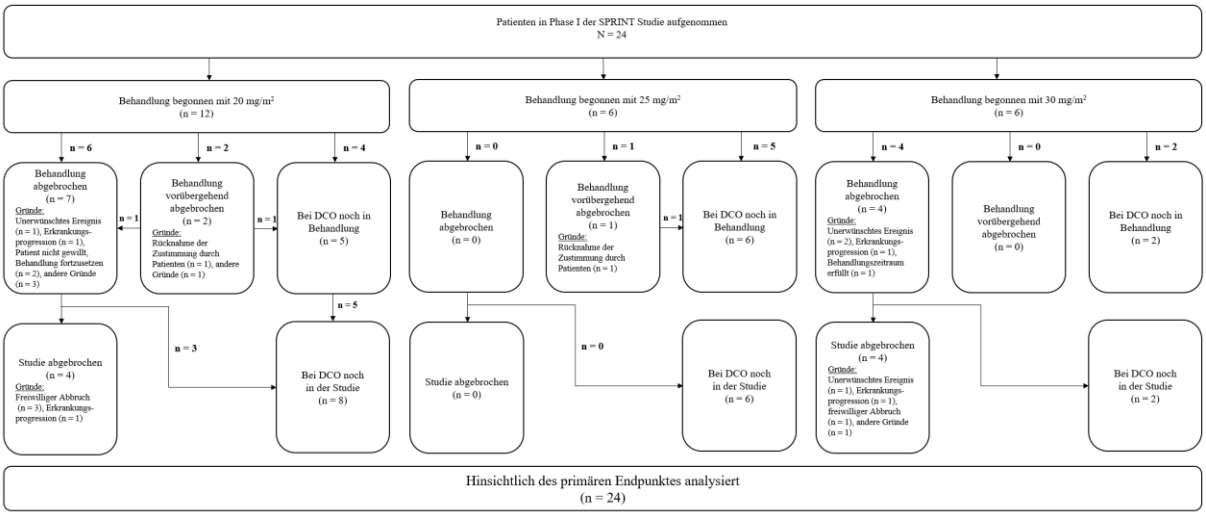


Abbildung 4-140 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **SPRINT** (Phase I) – DCO2

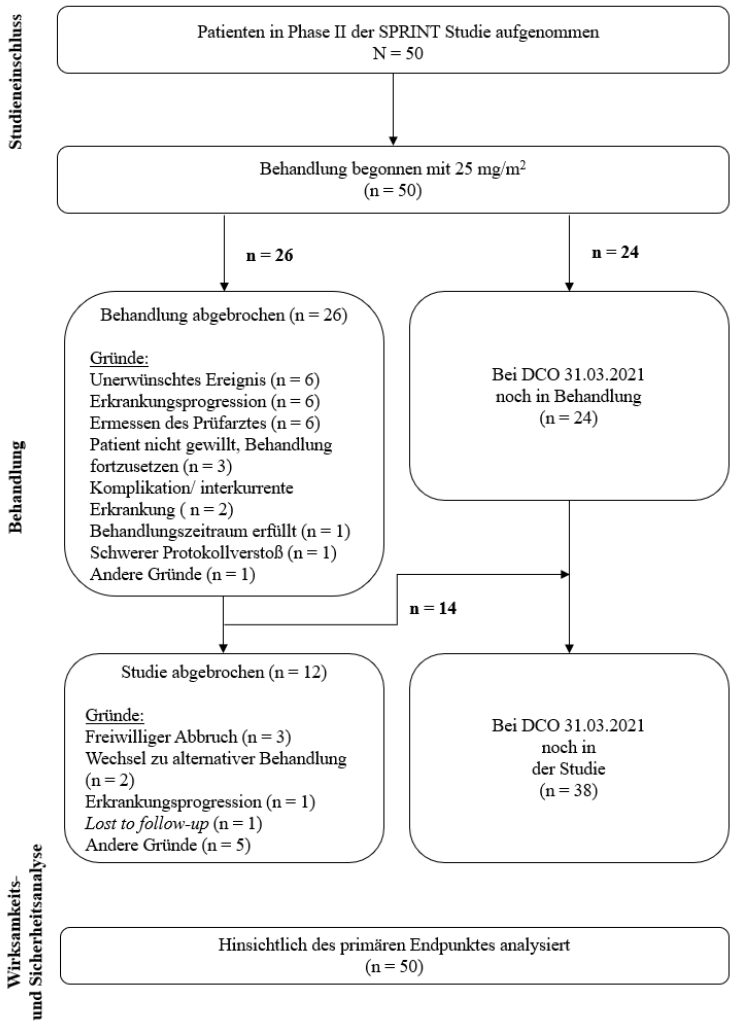


Abbildung 4-141 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **SPRINT** (Phase II, Stratum 1) – DCO3

Tabelle 4-234 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **D1346C00013**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	Die Studie **D1346C00013** ist eine abgeschlossene, offene Phase-I-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Selumetinib, einem selektiven MEK1-Inhibitor, bei japanischen pädiatrischen Patienten mit NF1 und inoperablen und symptomatischen PN. Die Studie wurde durch verfügbare klinische Daten aus der Studie **SPRINT** bei pädiatrischen Patienten mit NF1 und inoperablen PN (Studie D1532C00057; NCT01362803) unterstützt. **Hintergrund** Bei pädiatrischen Patienten mit inoperablem und symptomatischem NF1 bedingtem PN besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf, da es keine zugelassene medizinische Behandlung zur Heilung, Vorbeugung oder Reduktion von PN gibt. Selumetinib ist ein oral verfügbarer, wirksamer und selektiver, ATP-unabhängiger MEK-Inhibitor. Selumetinib blockiert die MEK-Aktivität und den RAS-regulierten RAF/MEK/ERK-Signalweg. Eine MEK-Inhibition kann folglich die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen, bei denen der RAF/MEK/ERK-Signalweg aktiviert ist, hemmen.
-	**Methoden**	
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, sampling Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	Die Studie wurde an 4 Zentren in Japan durchgeführt und umfasst insgesamt 12 Patienten. **Einschlusskriterien** *Einverständniserklärung* 1) Diagnostische oder Laboruntersuchungen, die ausschließlich zur Feststellung der Eignung für diese Studie durchgeführt wurden, durften nur nach Einholung der schriftlichen Einwilligung aller Erziehungsberechtigten durchgeführt werden. Gegebenenfalls sollten pädiatrische Patienten in alle Diskussionen einbezogen werden. Studien oder Verfahren, die aus klinischen Gründen (und nicht ausschließlich zur Feststellung der Eignung) durchgeführt wurden, konnten für die Ausgangswerte herangezogen werden, auch wenn die Studien vor Einholung der Einverständniserklärung durchgeführt worden waren. *Alter* 2) Drei Jahre alt oder älter und zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung höchstens 18 Jahre alt. Körperoberfläche $\geq 0{,}55\ m^2$, und in der Lage, das gesamte Studienmedikament (Kapseln) zu schlucken, ohne dass der gesamte Inhalt aus den Kapseln ausgepackt wird.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Diagnose der Krankheit 3) Patienten mit NF1 und inoperablen und symptomatischen PN, die nach Beurteilung des Prüfarztes PN-bezogene Morbiditäten (Symptome und/oder Komplikationen) aufwiesen. - Ein inoperables PN war definiert als PN, das chirurgisch nicht vollständig entfernt werden konnte, ohne dass ein erhebliches Morbiditätsrisiko besteht, weil es lebenswichtige Strukturen umschloss oder in deren Nähe lag, invasiv war oder eine hohe Vaskularität aufwies - Das PN musste Symptome oder Komplikationen verursachen, wie z. B. (aber nicht ausschließlich) Kopf- und Halsläsionen, die die Atemwege oder die großen Gefäße beeinträchtigen konnten, paraspinale Läsionen, die eine Myelopathie verursachen konnten, brachiale oder lumbale Plexusläsionen, die eine Nervenkompression und einen Funktionsverlust verursachen konnten, Läsionen, die zu einer Deformierung führen konnten (z. B. Augenläsionen) oder erheblich entstellend waren, Läsionen der Extremitäten, die eine Hypertrophie der Gliedmaßen oder einen Funktionsverlust verursachen konnten, sowie schmerzhafte Läsionen - Eine histologische Bestätigung des Tumors war bei konsistenten klinischen und radiologischen Befunden nicht erforderlich, sollte aber in Betracht gezogen werden, wenn klinisch der Verdacht auf eine maligne Entartung eines PN bestand - Ein PN war definiert als ein Neurofibrom, das entlang eines Nervs gewachsen ist und mehrere Faszikel und Verzweigungen betreffen konnte. Ein spinales PN betraf zwei oder mehr Ebenen mit Verbindungen zwischen den Ebenen oder erstreckte sich seitlich entlang des Nervs - Zusätzlich zu einem PN mussten die Patienten mindestens ein weiteres diagnostisches Kriterium für NF1 aufweisen: o Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken mit einem größten Durchmesser von > 5 mm bei präpubertären Patienten und > 15 mm bei postpubertären Patienten o Sommersprossen in der Achselhöhle oder Leiste o Optikusgliom o Zwei oder mehr Lisch-Knötchen (Iris-Hamartome). o Eine ausgeprägte Knochenveränderung wie eine Keilbeindysplasie oder eine Tibiapseudarthrose o Ein Verwandter ersten Grades mit NF1 4) Die Patienten mussten mindestens ein messbares typisches oder noduläres PN haben, definiert als eine in einer Dimension gemessene Läsion von mindestens 3 cm, die auf mindestens 3 Bildgebungsschichten zu sehen war und eine einigermaßen gut definierte Kontur aufwies. Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion eines PN unterzogen hatten, waren teilnahmeberechtigt, sofern das PN unvollständig reseziert wurde und messbar war. Das Ziel-PN wurde als das klinisch relevanteste PN definiert, das einer volumetrischen MRT-

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Analyse zugänglich sein musste und entweder als typisch oder nodulär (d. h. nicht als solitärer Knoten) eingestuft wurde. Mindestens 9 Patienten, die die oben genannten Kriterien erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen und erhielten eine Behandlung.
- Falls ein Patient eine PN-Läsion von < 3 cm in einer Dimension hatte, konnte der Patient zur Teilnahme zugelassen werden, wenn das PN mindestens 2 cm in einer Dimension betrug und der Patient erhebliche Komplikationen und/oder Symptome aufwies. Höchstens drei solcher Patienten hätten eingeschlossen und behandelt werden können. Ihre Eignung musste sorgfältig mit dem Studienarzt besprochen werden.
5) Leistungsstatus: Patienten > 16 Jahre mussten einen Karnofsky-Index von ≥ 70 haben, und Kinder ≤ 16 Jahre mussten einen Lansky-Index von ≥ 70 haben. Patienten, die aufgrund einer Lähmung infolge eines PN an den Rollstuhl gebunden waren, galten als gehfähig, wenn sie in ihrem Rollstuhl saßen. Ebenso wurden Patienten mit eingeschränkter Mobilität aufgrund eines Bedarfs an mechanischer Unterstützung (wie z. B. eines Atemwegs-PN, das eine Tracheostomie oder einen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck erfordert) für die Zwecke der Studie ebenfalls als gehfähig betrachtet.
6) Adäquate hämatologische Funktion, definiert als absolute Neutrophilenzahl ≥1500 Zellen/µL, Hämoglobin ≥9 g/dL und Thrombozytenzahl ≥100.000 Zellen/µL. Die Patienten durften 7 Tage vor der Screening-Untersuchung weder Wachstumsfaktoren noch Thrombozytentransfusionen erhalten.
7) Angemessene Organfunktion, wie folgt definiert: AST und ALT ≤ 2 x ULN, Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x ULN, außer bei Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom (≤ 2,5 x ULN). Geschätzte Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/Minute, berechnet nach der Formel von Cockcroft und Gault ((140 minus Alter) · Masse (kg)/(72 · Kreatinin mg/dL) multipliziert mit 0,85, falls weiblich) oder normales Serumkreatinin basierend auf dem Alter:
<table>
<tr><th>Alter (Jahre)</th><th>Maximales Kreatinin (mg/dL)</th><th>Maximales Kreatinin (µmol/L)</th></tr>
<tr><td>≤ 5</td><td>0,8</td><td>70,7</td></tr>
<tr><td>5 < Alter ≤ 10</td><td>1,0</td><td>88,4</td></tr>
<tr><td>10 < Alter ≤ 15</td><td>1,2</td><td>106,1</td></tr>
<tr><td>> 15</td><td>1,5</td><td>132,6</td></tr>
</table>
Reproduktion
8) Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) bei weiblichen Patientinnen im gebärfähigen Alter. Eine Frau im</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		gebärfähigen Alter war definiert als eine Person im Alter von 9 Jahren und älter oder eine Person mit pubertärer Entwicklung. 9) Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten für die Dauer der Studie (ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligung) und für mindestens 4 Wochen nach der letzten Selumetinib-Dosis chirurgisch steril sein oder eine akzeptable Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern. 10) Männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter mussten für die Dauer der Studie (ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligung) und für mindestens 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung chirurgisch steril sein (Vasektomie) oder eine akzeptable Verhütungsmethode anwenden, um eine Schwangerschaft der Partnerin zu verhindern. Männliche Teilnehmende durften während dieses Zeitraums kein Sperma spenden oder aufbewahren. **Ausschlusskriterien** Jedes der folgenden Kriterien wurde als Ausschlusskriterium für die Studie betrachtet: 1) Nachweis eines bösartigen peripheren Nervenscheidentumors. 2) Frühere bösartige Erkrankungen (mit Ausnahme von angemessen behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom der Haut, In-situ-Zervixkarzinom, niedrig-gradigen Gliomen der Sehbahn im Zusammenhang mit NF1, die keine systemische Behandlung erforderten, oder anderen Krebserkrankungen, von denen der Teilnehmende seit ≥ 2 Jahren krankheitsfrei war oder die das Überleben nicht auf < 2 Jahre begrenzt hätten) oder andere Krebserkrankungen, die eine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie erfordern. Hinweis: Diese Fälle mussten mit dem Studienarzt besprochen worden sein. 3) Eine lebensbedrohliche Krankheit, ein medizinischer Zustand oder eine Funktionsstörung eines Organsystems, die nach Ansicht des Prüferarztes die Sicherheit des Teilnehmenden gefährden würden, die Absorption oder den Metabolismus von Selumetinib beeinträchtigten oder die Ergebnisse der Studie in unangemessener Weise gefährden könnten. 4) Patienten mit klinisch bedeutsamen kardiovaskulären Erkrankungen im Sinne der folgenden Definition: - Bekannte vererbte koronare Erkrankungen - Blutdruck: o Blutdruck > 95. Perzentil für Alter, Größe und Geschlecht o Unkontrollierter Bluthochdruck (beim Screening: Blutdruck ≥ 150/95 mmHg trotz optimaler Therapie) - Akutes Koronarsyndrom innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung - Unkontrollierte Angina pectoris – Canadian Cardiovascular Society Grad II bis IV trotz medizinischer Therapie.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		- Symptomatische Herzinsuffizienz New York Heart Association Klasse II bis IV, frühere oder aktuelle Kardiomyopathie oder schwere Herzklappenerkrankung - Frühere oder aktuelle Kardiomyopathie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden Punkte: o Bekannte hypertrophe Kardiomyopathie o Bekannte arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie o Vorherige mäßige oder schwere Beeinträchtigung der LVEF < 45 % im Echokardiogramm oder gleichwertig in der MUGA, selbst wenn eine vollständige Erholung eingetreten ist - Ausgangs-LVEF unter dem LLN oder < 55 %, gemessen durch Echokardiogramm oder den LLN der Einrichtung für MUGA - Schwere Herzklappenerkrankung - Aktuelles oder früheres Vorhofflimmern - QTcF >450 ms oder andere Faktoren, die das Risiko einer QT-Verlängerung erhöhen 5) Bekannte Anamnese des humanen Immundefizienz-Virus, serologischer Status, der auf eine aktive HBV-, oder HCV-Infektion hinweist, oder eine unkontrollierte aktive systemische Infektion: - Patienten, die einen positiven Hepatitis-B-Kernantikörper und ein negatives HBsAg aufwiesen, mussten vor Studieneinschluss ein negatives Ergebnis der HBV-Desoxyribonukleinsäure-PCR vorweisen. Patienten, die HBsAg-positiv oder Hepatitis-B-PCR-positiv waren, wurden ausgeschlossen - Patienten, die Hepatitis-C-Antikörper aufwiesen, mussten vor Studieneinschluss ein negatives HCV-Ribonukleinsäure-PCR-Ergebnis vorweisen. Diejenigen, die Hepatitis-C-PCR-positiv waren, wurden ausgeschlossen 6) Patienten mit den folgenden ophthalmologischen Befunden/Zuständen: - Aktuelle oder frühere Ablösung des retinalen Pigment-epithels/zentrale seröse Retinopathie oder retinaler Venenverschluss. - IOD > 21 mmHg (oder ULN angepasst nach Alter) oder unkontrolliertes Glaukom (unabhängig vom IOD). Patienten mit bekanntem Glaukom und erhöhtem Augeninnendruck, die keine nennenswerte Sehkraft (nur Lichtwahrnehmung oder keine Lichtwahrnehmung) und keine mit dem Glaukom zusammenhängenden Schmerzen hatten, konnten nach Rücksprache mit dem Studienarzt für die Studie zugelassen werden. - Jede andere signifikante Abnormität bei der augenärztlichen Untersuchung, die den Patienten nach Einschätzung des Prüferarztes für die Teilnahme an der Studie ungeeignet macht.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		- Ophthalmologische Befunde, die auf ein seit langem bestehendes Gliom der Sehnervenbahn (z. B. Sehverlust, Blässe des Sehnervs oder Strabismus) oder eine seit langem bestehende orbito-temporale PN (z. B. Sehverlust, Strabismus) zurückzuführen sind, wurden für die Zwecke der Studie NICHT als signifikante Abnormität betrachtet. 7) Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung oder innerhalb eines Zeitraums, in dem das Prüfpräparat oder die systemische PN-Target-Behandlung noch nicht aus dem Körper ausgeschieden war (z. B. innerhalb eines Zeitraums von 5 "Halbwertszeiten"), ein Prüfpräparat oder eine andere systemische PN-Target-Behandlung (einschließlich Chemotherapie, Hormontherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder biologischer Therapie) erhalten haben, je nachdem, was nach Einschätzung des Prüfarztes am geeignetsten war. 8) Unfähigkeit, sich einer MRT-Untersuchung zu unterziehen und/oder Kontraindikationen für eine MRT (z. B. Prothesen oder orthopädische oder zahnmedizinische Zahnspangen, die die volumetrische Analyse der Ziel-PN im MRT beeinträchtigen würden). 9) Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische Magen-Darm-Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen) oder eine signifikante Darmresektion, die die Absorption/Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Studienmedikation beeinträchtigen könnte. 10) Vorherige Behandlung mit einem MEK-, RAS- oder RAF-Inhibitor (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Vemurafenib). 11) Supplementierung mit Vitamin E in Höhe von mehr als 100 % der empfohlenen Tagesdosis. Jedes Multivitaminpräparat, das Vitamin E enthält, musste vor Beginn der Selumetinib-Behandlung abgesetzt werden. 12) Einnahme von pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln oder Medikamenten, die bekanntermaßen starke Inhibitoren oder Induktoren der CYP3A4-Enzyme sind, es sei denn, diese Produkte konnten mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation sicher abgesetzt werden. 13) Ungelöste chronische Toxizität mit Ausnahme von Alopezie (Haarausfall) mit einem CTCAE Grad ≥ 2 von einer früheren Krebstherapie einschließlich Bestrahlung. 14) Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung, mit Ausnahme der chirurgischen Anlage eines Gefäßzugangs. Oder eine größere Operation, die während des Behandlungszeitraums geplant war. 15) Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegen Selumetinib oder einen Hilfsstoff in der Selumetinib-Formulierung oder allergische Reaktionen in der Vorgeschichte, die auf

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Verbindungen mit ähnlicher chemischer oder biologischer Zusammensetzung wie Selumetinib zurückzuführen sind. 16) Stillende oder Schwangere (es war erlaubt, das Stillen zu unterbrechen und an der Studie teilzunehmen; die Wiederaufnahme des Stillens nach Abschluss der Studie war jedoch nicht erlaubt). 17) Anzeichen einer anderen signifikanten klinischen Störung oder eines Laborbefunds, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Teilnahme an der Studie nicht wünschenswert machten. 18) Entscheidung des Prüfarztes, dass der Patient nicht an der Studie teilnehmen sollte, wenn es unwahrscheinlich ist, dass der Patient die Verfahren, Einschränkungen und Anforderungen der Studie einhält.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)	**Art und Dosierung der Intervention** Die Patienten erhielten Selumetinib BID ab Zyklus 1 Tag 1 in einer Dosis von 25 mg/m^2 kontinuierlich in 28-tägigen Zyklen ab der ersten Dosis. Die Dosierung wurde auf der Grundlage der KOF individualisiert, wobei die Mindest-KOF auf 0,55 m^2 festgelegt wurde. Die Dosis von Selumetinib wurde auf 50 mg BID begrenzt, wenn die KOF ≥ 1,9 m^2 war. **Dauer der Behandlung** Die Patienten erhielten Selumetinib bis zum Fortschreiten der Erkrankung nach Entscheidung des Prüfarztes oder bis zu inakzeptablen arzneimittelbezogenen Toxizitäten, je nachdem, was zuerst eintrat. Die Patienten (oder ihre Erziehungsberechtigten) erhielten ein Medikamententagebuch, in dem sie den genauen Zeitpunkt der Einnahme jeder einzelnen Dosis sowie die Gründe für eine versäumte Einnahme festhielten. Die Patienten sollten 30 Tage nach der letzten Dosis bzw. dem Ende der Behandlung zu einer Sicherheitsbeobachtung kommen.
5	Studienziel	**Primäres Studienziel** Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib bei japanischen pädiatrischen Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1 bedingten PN. **Sekundäres Studienziel** - Bewertung der Plasma-PK-Parameter von Selumetinib und dessen Metaboliten (N-Desmethylselumetinib) bei japanischen pädiatrischen Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1 bedingten PN. - Bewertung der Wirksamkeit von Selumetinib bei NF1 bedingten PN durch volumetrische-MRT-Analyse (basierend auf einer unabhängigen zentralen Überprüfung, ICR) bei japanischen pädiatrischen Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1 bedingten PN. - Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf die PN bezogenen Morbiditäten (Symptome und/oder Komplikationen) durch die Prüfärzte bei japanischen

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>pädiatrischen Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1 bedingten PN.
- Bestimmung der Auswirkungen von Selumetinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei japanischen pädiatrischen Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1 bedingten PN.</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)</td><td>
<table>
<tr><th>Zielsetzung</th><th>Endpunkt</th></tr>
<tr><td colspan="2">Primäres Studienziel</td></tr>
<tr><td>Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib bei japanischen pädiatrischen Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1 bedingten PN.</td><td>UE, klinische Sicherheitslabor-Untersuchungen, ärztliche Untersuchungen, Vitalparameter, Gewicht und Größe, Echokardiographie, augenärztliche Untersuchung, Knochenwachstum und Tanner-Stadium.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Sekundäres Studienziel</td></tr>
<tr><td>Bewertung der Plasma-PK-Parameter von Selumetinib und seinen Metaboliten (N-Desmethylselumetinib) bei japanischen pädiatrischen Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1 bedingten PN.</td><td>PK-Parameter für Selumetinib und N-Desmethylselumetinib, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: AUC, AUC_{0-t}, C_{max}, t_{max} und $t_{1/2}$.</td></tr>
<tr><td>Bewertung der Wirksamkeit von Selumetinib bei NF1 bedingter PN durch volumetrische MRT-Analyse (ICR beurteilt) bei japanischen pädiatrischen Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1 bedingten PN.</td><td>Tumoransprechen (ORR und DOR) durch unabhängige zentrale Überprüfung nach REiNS-Kriterien unter Verwendung einer volumetrischen MRT-Bewertung.</td></tr>
<tr><td>Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf die PN-bezogenen Morbiditäten (Symptome und/oder Komplikationen) durch die Prüfärzte bei japanischen pädiatrischen Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1 bedingten PN.</td><td>CGIC für PN-bezogene Morbiditäten (Symptome und/oder Komplikationen) im Vergleich zum Ausgangswert auf der Grundlage der Beurteilung des Prüfarztes.</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen	
		Bestimmung der Auswirkungen von Selumetinib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei japanischen pädiatrischen Patienten mit inoperablen und symptomatischen NF1 bedingten PN.	PedsQL (Selbst- und Fremdeinschätzung).
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** Das primäre Studienziel war es, die Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib zu bestimmen. Aus diesem Grund basierte die Anzahl der Patienten auf dem Bestreben angemessene Daten zur Verträglichkeit, Sicherheit und PK zu erhalten und gleichzeitig so wenige Patienten wie möglich mit Selumetinib zu behandeln. Neun bis zwölf japanische pädiatrische Patienten mit NF1 und inoperablen und symptomatischen PN konnten in die Studie eingeschlossen werden. Mindestens neun der Patienten mussten mindestens ein messbares typisches oder noduläres PN haben, das als eine in einer Dimension gemessene Läsion von mindestens 3 cm definiert war. Bis zu drei weitere Patienten konnten in die Studie aufgenommen werden, wenn sie eine PN-Läsion von weniger als 3 cm, aber mindestens 2 cm in einer Dimension gemessen hatten und erhebliche Komplikationen und/oder Symptome aufwiesen. **Zwischenanalysen** Gemäß Studienprotokoll waren zwei Zwischenanalysen und eine finale Analyse geplant. Der erste Datenschnitt (DCO1) fand am 16. Juni 2020 statt, etwa sechs Monate nachdem der letzte Patient seine erste Dosis Selumetinib erhalten hatte. Der zweite Datenschnitt (DCO2) fand am 08. Dezember 2021 statt, etwa zwölf Monate nachdem der letzte Patient seine erste Dosis Selumetinib erhalten hatte. Der finaler Datenschnitt erfolgt am 23. Dezember 2022 und enthält Ergebnisse für ein weiters Jahr. **Behandlungsabbruch** Die Patienten konnten die Studienbehandlung in den folgenden Situationen abbrechen: - Entscheidung des Patienten. Es stand des Patienten bzw. den Eltern/ Erziehungsberechtigten frei, die Studienbehandlung jederzeit abzubrechen, ohne dass dadurch die weitere Behandlung beeinträchtigt wurde. Von einem Patienten, die/der die Studienbehandlung abbrach, wurde normalerweise erwartet, dass er weiterhin an der Studie teilnahm (z. B. zur Sicherheitsüberwachung), es sei denn, er widerrief ausdrücklich seine Zustimmung zur weiteren Teilnahme an allen Studienverfahren und -bewertungen - UE, die nach Ansicht des Prüfarztes oder von AstraZeneca eine weitere Verabreichung kontraindizieren.	

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		- Schwangerschaft oder Absicht, schwanger zu werden. - Schwerwiegende Nichteinhaltung des CSP, die nach Ansicht des Prüfarztes oder von AstraZeneca einen Abbruch der Behandlung mit IP rechtfertigt (z. B. Weigerung, die geplanten Visiten einzuhalten). - Einleitung einer alternativen Krebstherapie einschließlich eines anderen IMP. - Patienten, bei denen der Tumor schrumpfte und die Ziel-PN für eine Operation zugänglich wurde. - Patienten, bei denen die Krankheit nach Entscheidung des Prüfarztes fortgeschritten war. Die Wiedereinführung von Selumetinib konnte für Patienten mit progredienter Erkrankung von Fall zu Fall in Absprache mit dem Studienarzt in Betracht gezogen werden, wenn dies im besten Interesse des Patienten lag. - In diesem Fall musste der Sponsor benachrichtigt und die Gründe für den Abbruch im Prüfbogen vermerkt werden, da dies im Interesse des Patienten lag. Ein Abbruch der Studienbehandlung war NICHT gleichbedeutend mit einem vollständigen Ausstieg aus der Studie. **Studienabbruch** Ein Patient konnte jederzeit auf eigenen Wunsch aus der Studie austreten, oder er konnte jederzeit nach dem Ermessen des Prüfarztes aus Sicherheits-, Verhaltens-, Compliance- oder administrativen Gründen aus der Studie austreten. - Ein Patient, der einen Ausstieg aus der Studie in Erwägung zog, musste von dem Prüfarzt über geänderte Nachverfolgungsmöglichkeiten informiert werden (z. B. telefonischer Kontakt, Kontakt mit einem Verwandten oder behandelndem Arzt oder Informationen aus der Krankenakte). - Zum Zeitpunkt des Ausstiegs aus der Studie sollte, wenn möglich, eine Visite zur frühzeitigen Beendigung der Studie durchgeführt werden. - Wenn der Patient seine Einwilligung zur Weitergabe von Informationen für die Zukunft zurückzieht, kann der Sponsor die vor dem Rückzug der Einwilligung erhobenen Daten behalten und weiterverwenden. - Wenn ein Patient aus der Studie austrat, musste bestätigt werden, ob er noch damit einverstanden war, dass die vorhandenen Proben gemäß der ursprünglichen Einwilligungserklärung verwendet wurden. Wenn er die Rücknahme der Einwilligung zur Verwendung der Proben beantragte, mussten alle entnommenen und nicht getesteten Proben entsprechend den Angaben in der Einwilligungserklärung und den örtlichen Vorschriften vernichtet werden. Der Prüfarzt musste die Entscheidung über die Verwendung vorhandener Proben in den Studienunterlagen vor Ort dokumentieren und das Studienteam informieren.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Einzelheiten darüber, wann ein Patient als „lost to follow-up“ gilt, sind im CSP beschrieben.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Zufallisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblindung	Unverblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	**Analyse-Populationen** - *Enrolled Set*: Das *Enrolled Set* bestand aus allen Patienten, die die Einverständniserklärung unterschrieben haben. - *Safety*-Population: Das *Safety*-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. - Pharmakokinetik-Analyse-Set (PK-Analyse-Set): Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben und mindestens einen auswertbaren Konzentrationszeit-Datenpunkt nach Einnahme der Dosis hatten. **Statistische und analytische Methoden** - Für alle Variablen wurden je nach Bedarf deskriptive Statistiken verwendet. Kontinuierliche Variablen wurden nach Anzahl der Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum zusammengefasst. Bei logarithmisch transformierten Daten war es angemessener, das geometrische Mittel, den Variationskoeffizienten, den Median, das Minimum und das Maximum anzugeben. Kategoriale Variablen wurden durch Häufigkeitsangaben und Prozentsätze für jede Kategorie zusammengefasst. - Wenn nicht anders angegeben, wurden die Prozentsätze aus der Gesamtpopulation des jeweiligen Analysesets berechnet. - Bei kontinuierlichen Daten wurden der Mittelwert und der Median im Vergleich zu den Originaldaten auf eine zusätzliche Dezimalstelle gerundet. Die Standardabweichung wurde im Vergleich zu den Originaldaten auf zwei zusätzliche Dezimalstellen gerundet. Minimum und Maximum wurden mit der gleichen Genauigkeit wie bei den Originaldaten angezeigt. - Bei kategorialen Daten wurden die Prozentsätze auf eine Dezimalstelle gerundet. - Deskriptive Zusammenfassungen für alle Endpunkte basierten auf dem geplanten Besuchsplan, sofern nicht

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		anders angegeben (z. B. Baseline, Woche 1, Woche 3, Woche 5 usw.). - Bei Zusammenfassungen über einen längeren Zeitraum wurde der Studientag in Bezug auf das Datum der ersten Dosis berechnet. - Für alle Analysen wurde SAS® Version 9.4 oder höher verwendet. In dieser Studie wurden keine formellen statistischen Hypothesentests durchgeführt. Demografische Daten und Baseline Charakteristika basieren auf der *Safety*-Population. Die PK-Analyse wurde auf der Grundlage des PK-Analyse-Sets durchgeführt. Wirksamkeit, Bewertung der klinischen Ergebnisse, Exposition und Sicherheitsdaten wurden auf der Grundlage der *Safety*-Population analysiert. **Wirksamkeitsanalyse** Die Wirksamkeit von Selumetinib auf der Grundlage des Tumoransprechens war ein sekundärer Endpunkt der Studie. Die Wirksamkeitsendpunkte ORR und DOR beruhten auf einer unabhängigen zentralen Bestimmung per REiNS-Kriterien und basierten auf einer Subgruppe der *Safety*-Population für Teilnehmende mit messbarer Erkrankung zu Baseline. <u>Objektive Ansprechrate (ORR)</u> Die ORR war definiert als der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (cPR, definiert als Abnahme des Ziel-PN-Volumens um ≥ 20 % im Vergleich zum Ausgangswert und bestätigt durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach dem ersten Ansprechen) und basierte auf Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten hatten (*Safety*-Population) und bei denen eine messbare Erkrankung zu Beginn der Studie gemäß ICR per REiNS-Kriterien festgestellt worden war. Patienten der *Safety*-Population, bei denen keine bildgebenden Untersuchungen durchgeführt worden waren, wurden als Non-Responder gezählt. Für die ORR wurden alle Scans herangezogen, unabhängig davon, ob geplant oder nicht. Die ORR wurde mit dem entsprechenden zweiseitigen exakten 95%-KI auf der Grundlage der Clopper-Pearson-Methode dargestellt. <u>Bestes objektives Ansprechen (BOR)</u> Das BOR war definiert als das beste Ansprechen, das vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung in Abwesenheit einer Krankheitsprogression bestimmt wurde. BOR wurde ebenfalls aufgelistet, nach Kategorie (CR, cPR, PR, SD, PD oder nicht beurteilbar) zusammengefasst und deskriptiv dargestellt. Die Zusammenfassung erfolgte zunächst für die Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten hatten (*Safety*-Population) und bei denen zu Baseline eine messbare Erkrankung gemäß ICR per REiNS-Kriterien vorlag, die auch in

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		die Analyse der ORR einbezogen wurde. Anschließend wurde diese Zusammenfassung nochmals erstellt, um alle Patienten in die Analyseeinzubeziehen, einschließlich derjenigen, bei denen zu Baseline keine messbare Erkrankung gemäß ICR vorlag. <u>Dauer des Ansprechens (DOR)</u> Alle Patienten, bei denen ein CR oder cPR vorlag, wurden in diese Analyse einbezogen. Die DOR war definiert als die Zeit des ersten dokumentierten Ansprechens (welches nachfolgend bestätigt wurde) bis zur Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, bestimmt anhand eines unabhängigen zentralen Reviews (ICR) mittels REiNS-Kriterien. Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden als auswertbar für das Ansprechen betrachtet. Es wurden KM-Plots der DOR dargestellt. Die mediane DOR und das 95 %-KI wurden ebenfalls nach der KM-Methode berechnet und in einer zusammenfassenden Tabelle dargestellt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die nach 8 Monaten, 12 Monaten, 16 Monaten, 20 Monaten, 24 Monaten und ggf. weiteren Zeitpunkten noch auf die Behandlung ansprachen, wurden ebenfalls nach der KM-Methode zusammengefasst. Es wurden auch Swimmer-Plots erstellt, die das Profil jedes Patienten, der ansprach, deutlich zeigten. Zusätzliche grafische Symbole zur Darstellung des Beginns des vollständigen Ansprechens, des bestätigten partiellen Ansprechens, des Fortschreitens der Erkrankung, des anhaltenden bestätigten partiellen Ansprechens oder der stabilen Erkrankung bei DCO und des Abbruchs der Behandlung wurden hinzugefügt. <u>Volumenänderung der Zielläsion</u> Veränderungen des PN-Wachstums wurden deskriptiv durch Zusammenfassungen der prozentualen und absoluten Veränderung des PN-Volumens gegenüber dem Ausgangswert bewertet und für jeden Zeitpunkt dargestellt. Das durchschnittliche Tumorvolumen mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde auch im Zeitverlauf (geplante MRT-Untersuchungen) grafisch dargestellt. Diese Daten wurden nach den geplanten MRT-Bewertungen dargestellt und enthielten Zusammenfassungen aller geplanten MRT-Bewertungen, bei denen Daten bis zum DCO erhoben wurden. Die besten prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden deskriptiv zusammengefasst und mit Hilfe von Wasserfalldiagrammen grafisch dargestellt. Die beste prozentuale Veränderung wurde als maximale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert oder (bei fehlender Reduktion) als minimaler Anstieg vom Ausgangswert bis zur DCO ermittelt. Die beste prozentuale Veränderung des PN-Volumens jedes Patienten wurde als separater Balken dargestellt, wobei die

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Balken in der Reihenfolge des größten Anstiegs und des größten Rückgangs angeordnet waren. Ein Spaghetti-Diagramm (auch Spider genannt), dass die Tumorvolumina der einzelnen Patienten zeigt, wurde ebenfalls erstellt, um das PN-Volumen im Laufe der Zeit (geplante MRT-Bewertungen) darzustellen. Zusätzlich wurden Spaghetti-Plots erstellt, die die prozentuale Veränderung des PN-Volumens jedes Patienten als Linie über die Zeit darstellten und eine Progression anzeigten. Den Wasserfall- und Spinnendiagrammen, in denen die prozentuale Veränderung des Tumorvolumens dargestellt wird, wurden Referenzlinien bei einer Veränderung der Tumorgröße von +20 % und -20 % hinzugefügt, die den Definitionen von Progression bzw. partiellem Ansprechen entsprechen. Die Art der PN ("typisch" oder "nodulär") bei Baseline wurde ebenfalls markiert. Das Tumorvolumen (beobachtet und Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) wurde ebenfalls aufgelistet, einschließlich der PN-Primärläsionsstelle und der Bewertung des Ansprechens. Das beste Ansprechen wurde in der Auflistung vermerkt. <u>*Clinical Global Impression of Change* (CGIC)</u> Der klinische Gesamteindruck (CGIC) wurde auf einer 7-Punkte-Skala (1 = viel besser bis 7 = viel schlechter) für alle Patienten der *Safety*-Population erhoben. Für die Bewertung durch den Prüfarzt wurden deskriptive Statistiken (Häufigkeit und Prozente) für jede Antwortoption bei jedem geplanten Besuch bereitgestellt. Ein gestapeltes Säulendiagramm, das die Verteilung der Antworten bei jedem geplanten Besuch zeigte, wurde ebenfalls bereitgestellt. **Analysen zur Bewertung der klinischen Ergebnisse** Alle Analysen zur Bewertung der klinischen Ergebnisse wurden, sofern nicht anders angegeben, bei Patienten der *Safety*-Population durchgeführt. Die Analyse der Bewertungen der klinischen Ergebnisse basierte auf deskriptiven Statistiken, einschließlich der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, die für jeden geplanten Besuch in der Studie berechnet wurden. <u>Verwendung von Schmerzmitteln</u> Auf dem Formular für die Begleitmedikation wurden, zu Beginn und bei jedem geplanten Besuch des Patienten, Informationen über die zur Schmerzbekämpfung bei PN verwendeten Analgetika erfasst. Die Verwendung von Schmerzmitteln für PN wurde aufgelistet. <u>Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)</u> Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem generischen PedsQL gemessen. Bei jeder Bewertung nach Baseline wurde die absolute Veränderung der PedsQL-Werte gegenüber Baseline als Wert nach Baseline minus dem Wert zu

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Baseline für jede multidimensionale Unterskala und den Gesamtscore berechnet. Für die Analyse der PedsQL wurden die selbstberichteten und die von den Eltern/Erziehungsberechtigten berichteten Fragebögen getrennt ausgewertet und dargestellt. Alle Altersgruppen innerhalb jeder multidimensionalen Unterskala wurden kombiniert, getrennt nach Selbst- und Eltern-/ Erziehungsberichten. Sowohl für die primären als auch für die sekundären Ergebnisse (Gesamtscore bzw. Unterskalen) wurden die folgenden deskriptiven Analysen erstellt: o Eine Tabelle mit deskriptiven Statistiken (N, Mittelwert, SD, Median, Minimum, Maximum und % fehlende Daten) für die PedsQL-Scores (Gesamtscore und die vier Unterskalen) und die Veränderung der PedsQL-Scores (Gesamtscore und die vier Unterskalen) gegenüber dem Ausgangswert. o Eine bidirektionale Verschiebungstabelle, die die Veränderung der PedsQL-Werte für jedes Item gegenüber dem Ausgangswert zeigt. o Ein Liniendiagramm mit den Mittelwerten und dem entsprechenden 95%-KI für jeden geplanten Besuch. o Ein Liniendiagramm mit der mittleren Veränderung gegenüber den Ausgangswerten und dem entsprechenden 95%-KI für jeden geplanten Besuch. o Es wurde ein gestapeltes Säulendiagramm erstellt, das die Verteilung der Antworten bei jedem geplanten Besuch zeigt. Es wurden Zusammenfassungen über die Einhaltung der Vorgaben im Laufe der Zeit nach Besuchen (Anzahl der auswertbaren/erwarteten Ergebnisse) und die Gesamtquote für die Einhaltung der Vorgaben über die einzelnen Zeitpunkte hinweg erstellt. Die deskriptiven Statistiken für die Einhaltung der PedsQL umfassen auch die Anzahl der Patienten, die Anzahl der eingegangenen Fragebögen und die Anzahl der vollständig ausgefüllten Fragebögen, sowohl in Zahlen als auch als Prozentsatz der erwarteten Fragebögen, sowie die Anzahl und den Anteil der Antworten auf jeden Abschnitt des Fragebogens. **Sicherheitsanalysen** UE wurden gemäß MedDRA Version 24.1 kodiert und die Einstufung des Schweregrads erfolgte anhand der NCI CTCAE Version 5.0. Es wurden alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (engl. Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib und bis zu 30 Tage nach Abbruch der Selumetinib-Behandlung auftraten. **Unerwünschte Ereignisse (UE)** UE und SUE wurden während der gesamten Studie ab dem Datum der Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Dosis der Studienbehandlung erfasst. Ereignisse wurden als behandlungsbedingt definiert, wenn sie am oder nach dem Datum der ersten Selumetinib-Dosis und innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis auftraten oder sich verschlimmerten (durch den Prüfarzt als eine Veränderung der Intensität berichtet). Jedes UE, das vor Beginn der Studienbehandlung auftrat und sich während der Behandlung nicht verschlimmerte, wurde in den UE-Listen als "Vorbehandlung" gekennzeichnet.
UEs von besonderem Interesse (AESI)
Die folgenden AESI wurden erhoben:
<table>
<tr><th>AESI</th><th>MedDRA Preferred Terms (PTs)</th></tr>
<tr><td>Augentoxizität</td><td>Chorioretinopathie (zentrale seröse Retinopathie (CSR)), Netzhautablösung, Netzhauteinriss, Sehen verschwommen, Sehverschlechterung, Glaskörpertrübungen, Photopsie, Augenerkrankung, Photophobie, Netzhautvenenverschluss (RVO), Abhebung des retinalen Pigmentepithels (retinale Pigmentepithelablösung (RPED)).</td></tr>
<tr><td>Lebertoxizität</td><td>Arzneimittelbedingter Leberschaden, ALT erhöht, AST erhöht.</td></tr>
<tr><td>Muskeltoxizität</td><td>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Muskuläre Schwäche, Myalgie, Rhabdomyolyse, Myoglobin im Blut erhöht, Myoglobin im Urin nachweisbar, akute Nierenschädigung, Myopathie.</td></tr>
<tr><td>Kardiale Toxizität</td><td>Auswurffraktion verkleinert, Ödem peripher, periphere Schwellung, Ödem, Funktionsstörung des linken Ventrikels, ventrikuläre Dysfunktion.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nur für die pädiatrische Bevölkerung</td></tr>
<tr><td>Physeale Dysplasie</td><td>Metaphysäre Dysplasie, Multiple Epiphysendysplasie, Arthralgie, Gelenksteife, Hyperextension eines Gelenkes, Gangstörung, Untersetzte Statur.</td></tr>
<tr><td>Verschlucken der Kapsel</td><td>Ersticken, Brechreiz.</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Laborauswertungen Blut- und Urinproben zur Bestimmung der Hämatologie, der klinischen Chemie und der Urinanalyse wurden während der gesamten Studie entnommen, vom Screening bis zur 30-tägigen Nachuntersuchung. Zusätzliche Proben wurden je nach klinischer Indikation entnommen. Qualitative Urinanalysen (Glukose, Hämoglobin, qualitatives Protein) wurden aufgeführt. Für jede Visite wurde die Veränderung der hämatologischen und klinisch-chemischen Werte gegenüber dem Ausgangswert nach der Verabreichung der Dosis während der Behandlung berechnet. Alle Laborergebnisse wurden in Standardeinheiten umgerechnet, und die CTCAE Grade (Version 5.0) wurden bei jeder Visite gemäß den CTCAE Grad-Kriterien definiert. Einige Parameter können sowohl hohe als auch niedrige Werte aufweisen; in diesen Fällen wurden CTCAE Grade für jeden Satz hoher und niedriger Werte berechnet. Für die Zusammenfassungen der Leberchemie, ALT, AST und des Gesamtbilirubins wurde das Ergebnis als Vielfaches der oberen Normalgrenze (ULN) auf der Grundlage der Laborbereiche des Projekts berechnet. Hierbei wurden die Referenzbereiche des Standorts verwendet. Die absoluten Werte wurden mit dem Referenzbereich des Standorts verglichen und als niedrig (unter dem Bereich), normal (innerhalb des Bereichs oder an den Grenzen des Bereichs) und hoch (über dem Bereich) eingestuft. Die Zusammenfassungen der Laborergebnisse enthielten Änderungen der CTCAE-Klassifizierung im Laufe der Zeit, und die Auflistungen enthielten Referenzbereichs-indikatoren, um die als hoch oder niedrig eingestuften Ergebnisse hervorzuheben. Für jeden Laborparameter wurde der Höchst- oder Mindestwert nach der Behandlung (je nach Richtung des UE) festgelegt. Der Nenner, der in den Laborzusammenfassungen der CTCAE Grade verwendet wurde, umfasste nur auswertbare Teil-nehmende, d. h. solche, die über ausreichende Daten verfügten, um die Möglichkeit einer Abnormität, wie unten definiert, zu haben. Zum Beispiel: o Wenn ein CTCAE-Kriterium eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beinhaltete, mussten bei auswertbaren Teilnehmenden sowohl ein Wert vor der Verabreichung als auch mindestens ein Wert nach der Verabreichung aufgezeichnet werden. o Wenn ein CTCAE-Kriterium keine Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert berücksichtigt, muss für den Teilnehmenden nur ein Wert nach der Dosis aufgezeichnet werden, um auswertbar zu sein.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Vitalfunktionen Die folgenden Vitalparameter wurden vor der Blutentnahme zu den im SAP genannten Zeitpunkten erhoben: Achseltemperatur (oC), Puls (Schläge/Min.), Atemfrequenz (Atemzüge/Min.) und Blutdruck (BP) (mmHg). Die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden für jede Bewertung vor dem Zyklus der Behandlung berechnet. Größe und Gewicht Die Körpergröße wurde in Zentimetern und das Gewicht in Kilogramm erfasst, entsprechend den im SAP beschriebenen geplanten Zeitpunkten. Die KOF wurde beim Screening und bei jeder MRT-Bewertung des Tumors berechnet. Größe und Gewicht wurden auf eine Dezimalstelle gerundet, die KOF auf zwei Dezimalstellen. Alle verfügbaren dokumentierten früheren Größen- und Gewichtsmessungen wurden beim Screening erhoben. Elektrokardiogramme Ein 12-Kanal-EKG wurde vor Ort erstellt. Die EKGs wurden ausgewertet, wenn dies klinisch angezeigt war. Die Teilnehmenden mussten 5 Minuten vor der Aufzeichnung des EKGs in Rückenlage und in Ruhe sein. Wurde ein abnormaler EKG-Befund bei der Screening-Untersuchung vom Prüfer als klinisch signifikant eingestuft, wurde er als Begleiterkrankung gemeldet. Während der Studie wurden klinisch bedeutsame abnorme EKG-Befunde, die beim Screening nicht vorlagen, als UE gemeldet. Falls vorhanden, sollten die klinischen Anzeichen und Symptome, die mit dem anormalen Befund einhergehen, als UE gemeldet werden, wobei die EKG-Anomalie als erklärende Information angegeben wurde. Echokardiogramme Die Echokardiogramme wurden vor Ort durchgeführt und ausgewertet. Die Echokardiogramme wurden zu Baseline und zu den geplanten Zeitpunkten ausgewertet, außer bei Zyklus 1 und Zyklus 4. Die LVEF sowie das enddiastolische und endsystolische linksventrikuläre Volumen wurden bei jeder Echokardiogramm-Bewertung erfasst. Die Patienten wurden nach Möglichkeit während der gesamten Studie mit demselben Gerät und demselben Bediener untersucht. Bei Teilnehmenden, die zum Zeitpunkt des Absetzens von Selumetinib eine Abnahme der LVEF um ≥ 10 Prozentpunkte gegenüber dem Ausgangswert und einen absoluten Wert unterhalb der unteren Normgrenze (LLN) aufwiesen, sollte nach Möglichkeit nach 30 Tagen eine Nachuntersuchung mit Echokardiogramm, EKG, Vitalwerten und Gewicht durchgeführt werden, um das Potenzial für eine Reversibilität zu bewerten. Ophthalmologische Untersuchung Alle Patienten unterzogen sich einer eingehenden augenärztlichen Untersuchung (bestkorrigierte Sehschärfe,

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Augeninnendruck (IOD) und Spaltlampen-Fundoskopie) beim Screening, zu Beginn der Zyklen 2, 3, 5, 7 und jährlich ab Beginn des Zyklus 13 sowie bei klinischer Indikation während der Behandlung. Wenn bei einem Patient Symptome einer Sehstörung (einschließlich Verschwommensehen) auftraten, wurde eine vollständige augenärztliche Untersuchung, einschließlich einer Spaltlampenuntersuchung, durchgeführt. Wurde eine Anomalie festgestellt, konnten bei Bedarf auch eine Fundusfotografie und eine optische Kohärenztomografie durchgeführt werden. Wurde vor oder zum Zeitpunkt des Absetzens von Selumetinib eine Anomalie der Netzhaut beobachtet, wurde 30 Tage nach Absetzen von Selumetinib eine erneute augenärztliche Untersuchung durchgeführt, um die Reversibilität zu dokumentieren. <u>Leistungsstatus</u> Der Leistungsstatus wurde zu den im SAP genannten geplanten Zeitpunkten anhand der Karnofsky-Skala für Patienten gemessen, die zum Zeitpunkt der Bewertung über 16 Jahre alt waren, und die Lansky-Skala wurde für Patienten verwendet, die zum Zeitpunkt der Bewertung 16 Jahre oder jünger waren. Beide Skalen haben einen Wertebereich von 10 bis 100, wobei 10 den schlechtesten und 100 den besten Wert darstellt. <u>Wachstum der Knochen</u> Eine Röntgenaufnahme des Handgelenks wurde beim Screening und bei anderen Besuchen/Zyklen durchgeführt, wenn dies klinisch angezeigt war, um die Wachstumsplatten und das potenzielle Risiko einer Physeal-Dysplasie zu überwachen. Der Prüfarzt achtete regelmäßig auf Anzeichen einer Physeal-Dysplasie (z. B. Gelenkschmerzen und Müdigkeit nach körperlicher Anstrengung, abnormaler Gang und Unregelmäßigkeiten der Wirbelsäule). Bei Kindern, die zum Zeitpunkt des Absetzens von Selumetinib Anzeichen einer Physeal-Dysplasie aufwiesen, wurde nach 30 Tagen eine Nachuntersuchung durchgeführt, um das Potenzial für eine Reversibilität zu bewerten. <u>Tanner-Stadien</u> Die Tanner-Stadien wurden beim Screening, zu Beginn jedes vierten Zyklus ab Zyklus 5 und dann zu Beginn jedes sechsten Zyklus ab Zyklus 25 bestimmt. Dabei wird die Geschlechtsreife beurteilt und je nach Standort bewertet.
	Ergebnisse	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist als Diagramm in Abbildung 4-142 (3. Datenschnitt vom 23. Dezember 2022) im Anschluss an die Tabelle dargestellt.
13	Rekrutierung	Keine Angaben

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
14	Deskriptive Daten zu Baseline je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Baseline, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	Insgesamt wurden 12 Patienten in die Studie aufgenommen und erhielten mindestens eine Dosis Selumetinib. Zur Auswertung des finalen Datenschnitt am 23. Dezember 2022 waren alle 12 (100,0 %) Patienten in der Studie und hatten die Behandlung mit Selumetinib gemäß Protokoll fortgesetzt. Die Darstellung der dem Anwendungsgebiet zugrunde liegenden Patientenpopulation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Baseline und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Baseline	Die vorliegende Studie ist eine nicht randomisierte, offen geführte und einarmige Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	12 Patienten erhielten das Studienmedikament (Selumetinib) und wurden in die *Safety*-Population eingeschlossen.
a: nach TREND 2004. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

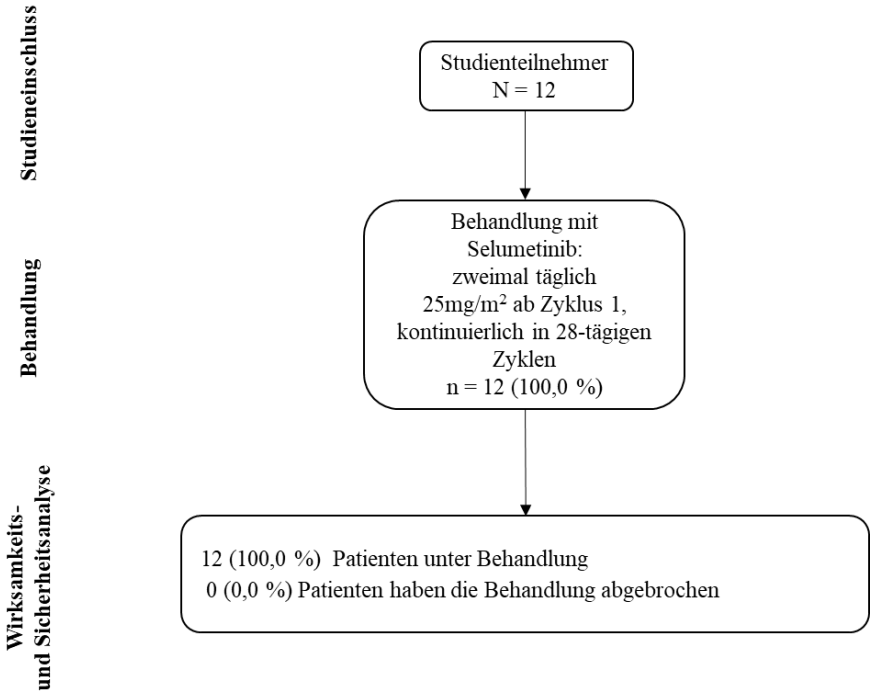


Abbildung 4-142 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **D1346C00013** – finaler DCO

Tabelle 4-235 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **D1346C00011**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	Die Studie **D1346C00011** ist eine offene Phase-I-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und klinischen Wirksamkeit von Selumetinib bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit NF1 und inoperablen PN. Die Studie umfasste zwei Kohorten: • Pädiatrische Kohorte (≥ 3 Jahre bis < 18 Jahre) • Erwachsenenkohorte (≥ 18 Jahre) **Hintergrund** Es besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf für Patienten mit NF1 und inoperablen PN, da es keine zugelassene medizinische Behandlung zur Heilung, Vorbeugung oder Rückbildung der Krankheit gibt. Eine Reihe medizinischer Behandlungen wurde in frühen klinischen Studien für Patienten mit NF1 bedingten PN untersucht, aber diese Studien berichteten nur über eine mäßige bis gar keine klinische Aktivität. Keine systemische Therapie konnte eine beständige und dauerhafte Tumorreduktion bewirken. Da die unaufhaltsam wachsenden Tumore Komorbiditäten hervorrufen, die Kinder von der frühen Kindheit bis zur Adoleszenz und über die gesamte Lebensspanne hinweg beeinträchtigen, besteht bei Patienten mit inoperablen und progressiven PN ein erheblicher ungedeckter medizinischer Bedarf.
-	**Methoden**	
3	Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Stichprobenmethode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	Die Studie wurde an zwei Zentren in China durchgeführt und umfasste insgesamt 20 Patienten in der pädiatrischen Kohorte und 17 Patienten in der Erwachsenenkohorte. **Einschlusskriterien** *Einverständniserklärung* 1) Patientien mussten in der Lage sein, nach Aufklärung eine unterzeichnete Einwilligung zu erteilen, die die Einhaltung der im ICF und im Studienprotokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen beinhaltet. Pädiatrische Kohorte: Die Zustimmung der Eltern bzw. des gesetzlichen Vertreters war erforderlich, wobei der pädiatrische Patient nach Möglichkeit in den Zustimmungsprozess einbezogen werden sollte. Dies war entsprechend zu dokumentieren. 2) Vorlage einer unterzeichneten und datierten schriftlichen Einverständniserklärung vor allen vorgeschriebenen studienspezifischen Verfahren, Probenahmen und Analysen. Pädiatrische Kohorte: obligatorische Vorlage der unterzeichneten und datierten Einwilligung der Eltern/Erziehungsberechtigten in die Studie zusammen mit der pädiatrischen Einverständniserklärung, sofern

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		zutreffend. Für Patienten, die während der klinischen Studie das Alter der gesetzlichen Einwilligungsfähigkeit erreichten, war eine Benachrichtigung erforderlich, und der Patient musste eine neue Einverständniserklärung unterzeichnen. *Alter* 3) Pädiatrische Kohorte: Chinesische Patienten im Alter von ≥3 Jahren und <18 Jahren mit einer Körperoberfläche ≥0,55 m^2 zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses, die in der Lage waren, ganze Kapseln zu schlucken. Zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie mussten mindestens jeweils 6 Patienten in die Altersgruppe 3 bis 11 Jahre und in die Altersgruppe 12 bis 17 Jahre eingeschlossen sein. Erwachsenenkohorte: Chinesische Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie ≥18 Jahre alt waren und ganze Kapseln schlucken konnten. *Diagnose der Erkrankung* 4) Alle Patienten mussten (i) die Diagnose NF1 gemäß NIH Consensus Development Conference Statement 1988 und (ii) inoperable PN aufweisen. Zusätzlich zu einem PN mussten die Patienten mindestens ein weiteres diagnostisches Kriterium für NF1 aufweisen (NIH-Erklärung zur Konsensus-Entwicklungskonferenz von 1988): • Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken mit einem größten Durchmesser von >5 mm bei präpubertären Patienten und >15mm bei postpubertären Patienten. • Sommersprossen in der Achsel- oder Leistengegend. • Optikusgliom. • Zwei oder mehr Lisch-Knötchen (Iris-Hamartome). • Eine ausgeprägte Knochenveränderung wie Keilbeindysplasie oder eine Tibiapseudarthrose. • Ein Verwandter ersten Grades mit NF1. Ein PN war definiert als ein Neurofibrom, das entlang eines Nervs gewachsen ist und mehrere Faszikel und Verzweigungen betreffen konnte. Eine histologische Bestätigung des Tumors war bei konsistenten klinischen und radiologischen Befunden nicht erforderlich, sollte aber in Betracht gezogen werden, wenn klinisch der Verdacht auf eine maligne Entartung eines PN bestand. Ein inoperables PN war definiert als PN, das nicht vollständig chirurgisch entfernt werden konnte, ohne dass ein erhebliches Morbiditätsrisiko besteht, weil es lebenswichtige Strukturen umschloss oder in deren Nähe lag, invasiv war oder eine hohe Vaskularität aufwies. 5) Das PN musste Symptome oder Komplikationen verursachen, wie z. B. (aber nicht ausschließlich) Kopf- und Halsläsionen, die die Atemwege oder die großen Gefäße beeinträchtigen konnten, paraspinale Läsionen, die eine

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Myelopathie verursachen konnten, brachiale oder lumbale Plexusläsionen, die eine Nervenkompression und einen Funktionsverlust verursachen konnten, Läsionen, die zu einer Deformierung führen konnten (z. B. Augenläsionen) oder erheblich entstellend waren, Läsionen der Extremitäten, die eine Hypertrophie der Gliedmaßen oder einen Funktionsverlust verursachen konnten, sowie schmerzhafte Läsionen
6)) Die Patienten mussten mindestens ein messbares typisches oder noduläres PN haben, definiert als eine in einer Dimension gemessene Läsion von mindestens 3 cm, die auf mindestens 3 Bildgebungsschichten zu sehen war und eine einigermaßen gut definierte Kontur aufwies. Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion eines PN unterzogen hatten, waren teilnahmeberechtigt, sofern das PN unvollständig reseziert wurde und messbar war. Das Ziel-PN wurde als das klinisch relevanteste PN definiert, das einer volumetrischen MRT-Analyse zugänglich sein musste und entweder als typisch oder nodulär (d. h. nicht als solitärer Knoten) eingestuft wurde.
7) Leistungsstatus: Patienten > 16 Jahre mussten einen Karnofsky-Index von ≥ 70 haben, und Kinder ≤ 16 Jahre mussten einen Lansky-Index von ≥ 70 haben. Patienten, die aufgrund einer Lähmung infolge eines PN an den Rollstuhl gebunden waren, galten als gehfähig, wenn sie in ihrem Rollstuhl saßen. Ebenso wurden Patienten mit eingeschränkter Mobilität aufgrund eines Bedarfs an mechanischer Unterstützung (wie z. B. eines Atemwegs-PN, das eine Tracheostomie oder einen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck erfordert) für die Zwecke der Studie ebenfalls als gehfähig betrachtet.
8) Adäquate hämatologische Funktion, definiert als absolute Neutrophilenzahl ≥1,5×10^9/L, Hämoglobin ≥9g/dL und Thrombozytenzahl ≥100×10^9/L. Patienten durften 7 Tage vor der Screening-Untersuchung weder Wachstumsfaktoren noch Thrombozytentransfusionen erhalten haben.
9) Angemessene Organfunktion, wie folgt definiert: AST und ALT ≤ 2 x ULN, Gesamtbilirubin ≤ 1,5 x ULN, außer bei Patienten mit dokumentiertem Gilbert-Syndrom (≤ 2,5 x ULN). Geschätzte Kreatinin-Clearance von ≥ 60 ml/Minute, berechnet nach der Formel von Cockcroft und Gault ((140 minus Alter) · Masse (kg)/(72 · Kreatinin mg/dL) multipliziert mit 0,85, falls weiblich) oder normales Serumkreatinin basierend auf dem Alter:
<table>
<tr><th>Alter (Jahre)</th><th>Maximales Kreatinin (mg/dL)</th><th>Maximales Kreatinin (µmol/L)</th></tr>
<tr><td>≤ 5</td><td>0,8</td><td>70,7</td></tr>
<tr><td>5 < Alter ≤ 10</td><td>1,0</td><td>88,4</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen

10 < Alter ≤ 15	1,2	106,1
> 15	1,5	132,6

Reproduktion

10) Negativer Schwangerschaftstest (Urin oder Serum) bei weiblichen Patientinnen im gebärfähigen Alter. Eine Frau im gebärfähigen Alter war definiert als eine Person im Alter von 9 Jahren und älter oder eine Person mit pubertärer Entwicklung.
11) Weibliche Patientinnen im gebärfähigen Alter mussten 1 Jahr postmenopausal sein (Amenorrhoe in den letzten 12 Monaten ohne alternative medizinische Ursache), chirurgisch steril sein oder eine akzeptable Verhütungsmethode für die Dauer der Studie (ab dem Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligung) und für mindestens 4 Wochen nach der letzten Selumetinib-Dosis anwenden, um eine Schwangerschaft zu verhindern. Als akzeptable Verhütungsmethode galt eine Kombination aus zwei Methoden, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Implantate, Injektionspräparate, kombinierte orale Verhütungsmittel (z. B. die Antibabypille), einige Intrauterinpessare (z. B. Einsetzen eines Intrauterinpessars oder Intrauterinsystems) und ein sterilisierter männlicher Partner. Sexuelle Enthaltsamkeit war ebenfalls eine akzeptable Methode der Empfängnisverhütung. Zuverlässige Methoden der Empfängnisverhütung/ Geburtenkontrolle sollten konsequent und korrekt angewendet werden. Außerdem mussten die folgenden altersspezifischen Anforderungen erfüllt sein:
    - Frauen im Alter von <50 Jahren galten als post-menopausal, wenn sie in den letzten 12 Monaten oder länger nach Beendigung einer exogenen Hormonbehandlung amenorrhoisch waren. Die LH- und FSH-Spiegel mussten ebenfalls im postmenopausalen Bereich liegen.
    - Frauen im Alter von ≥50 Jahren galten als postmeno-pausal, wenn sie in den letzten 12 Monaten oder länger nach Beendigung aller exogenen Hormon-behandlungen amenorrhoisch waren, eine strahleninduzierte Oophorektomie hatten und die letzte Menstruation >1 Jahr zurücklag, eine chemotherapie-induzierte Menopause mit einem Intervall von >1 Jahr seit der letzten Menstruation hatten oder entweder durch bilaterale Oophorektomie oder Hysterektomie chirurgisch steril waren.
12) Männliche Patienten im fortpflanzungsfähigen Alter mussten für die Dauer der Studie (ab dem Zeitpunkt der Unter-zeichnung der Einwilligung) und für mindestens 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienbehandlung durch eine

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		vorherige Vasektomie chirurgisch steril sein oder eine akzeptable Verhütungsmethode anwenden (einschließlich der Verwendung von Kondomen mit spermiziden Schäumen/ Gelen oder echter Abstinenz), um eine Schwangerschaft der Partnerin zu verhindern. Männliche Teilnehmende durften während dieses Zeitraums kein Sperma spenden oder zur Samenbank bringen. **Ausschlusskriterien** Die Patienten konnten nur in die Studie aufgenommen werden, wenn keines der folgenden Ausschlusskriterien zutraf: 1) Nachweis eines bösartigen peripheren Nervenscheiden-tumors. 2) Frühere bösartige Erkrankungen (mit Ausnahme von adäquat behandeltem Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom, In-situ-Zervixkarzinom oder einer anderen Krebserkrankung, von der der Teilnehmende seit ≥2 Jahren krankheitsfrei war oder die das Überleben nicht auf <2 Jahre begrenzt hätte) oder andere Krebserkrankungen, die eine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie erforderten. Hinweis: Diese Fälle mussten mit dem Studienarzt besprochen worden sein. 3) Eine lebensbedrohliche Krankheit, ein medizinischer Zustand oder eine Funktionsstörung eines Organsystems, die nach Ansicht des Prüferarztes die Sicherheit des Teilnehmenden gefährden würden, die Absorption oder den Metabolismus von Selumetinib beeinträchtigten oder die Ergebnisse der Studie in unangemessener Weise gefährden könnten. 4) Patienten mit klinisch bedeutsamen kardiovaskulären Erkrankungen im Sinne der folgenden Definition: • Bekannte vererbte koronare Erkrankungen; • Blutdruck: o Bei pädiatrischen Patienten: Blutdruck > 95. Perzentil für Alter, Größe und Geschlecht o Unkontrollierter Bluthochdruck (bei der Unter-suchung: Blutdruck ≥ 150/95 mm/Hg trotz optimaler Therapie). • Akutes Koronarsyndrom innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung; • Unkontrollierte Angina pectoris – Canadian Cardio-vascular Society Grad II bis IV trotz medizinischer Therapie • Symptomatische Herzinsuffizienz New York Heart Association Klasse II bis IV, frühere oder aktuelle Kardiomyopathie oder schwere Herzklappenerkrankung • Frühere oder aktuelle Kardiomyopathie, einschließlich, aber nicht beschränkt auf die folgenden Punkte: o Bekannte hypertrophe Kardiomyopathie.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ Bekannte arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie. ○ Vorangegangene mäßige oder schwere Beeinträchtigung der LVEF < 45 % im Echokardiogramm oder gleichwertig in der MUGA, selbst wenn eine vollständige Erholung eingetreten ist. • Ausgangs-LVEF unter dem LLN oder < 55%, gemessen durch Echokardiogramm oder den LLN der Einrichtung für MUGA; • Schwere Herzklappenerkrankung • Aktuelles oder früheres Vorhofflimmern • QT-Intervall korrigiert nach der Fridericia-Methode (QTcF) > 450 ms oder andere Faktoren, die das Risiko einer QT-Verlängerung erhöhen. 5) Bekannte Anamnese des humanen Immundefizienz-Virus, serologischer Status, der auf eine aktive HBV-, oder HCV-Infektion hinweist, oder eine unkontrollierte aktive systemische Infektion: • Patienten, die einen positiven Hepatitis-B-Kernantikörper und ein negatives HBsAg aufwiesen, mussten vor Studieneinschluss ein negatives Ergebnis der HBV-Desoxyribonukleinsäure-PCR vorweisen. Patienten, die HBsAg-positiv oder Hepatitis-B-PCR-positiv waren, wurden ausgeschlossen • Patienten, die Hepatitis-C-Antikörper aufwiesen, mussten vor Studieneinschluss ein negatives HCV-Ribonukleinsäure-PCR-Ergebnis vorweisen. Diejenigen, die Hepatitis-C-PCR-positiv waren, wurden ausgeschlossen 6) Patienten mit den folgenden ophthalmologischen Befunden/Zuständen: • Aktuelle oder frühere Ablösung des retinalen Pigmentepithels/zentrale seröse Retinopathie oder retinaler Venenverschluss; • IOD >21 mmHg (oder ULN angepasst nach Alter) oder unkontrolliertes Glaukom (unabhängig vom IOD). Patienten mit bekanntem Glaukom und erhöhtem IOD, die keine nennenswerte Sehkraft (nur Lichtwahrnehmung oder keine Lichtwahrnehmung) und keine mit dem Glaukom zusammenhängenden Schmerzen hatten, konnten nach Rücksprache mit dem Studienarzt zugelassen werden. • Jede andere signifikante Abnormität bei der augenärztlichen Untersuchung, die den Patienten nach Einschätzung des Prüferarztes für die Teilnahme an der Studie ungeeignet machen würde. • Ophthalmologische Befunde, die auf ein seit langem bestehendes Gliom der Sehnervenbahn (z. B. Sehverlust, Blässe des Sehnervs oder Strabismus) oder eine seit langem bestehende orbito-temporale PN (z. B.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Sehverlust, Strabismus) zurückzuführen waren, wurden für die Zwecke der Studie NICHT als signifikante Abnormität betrachtet. 7) Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung oder innerhalb eines Zeitraums, in dem das Prüfpräparat- oder die systemische PN-Target-Behandlung nicht aus dem Körper ausgeschieden wurde (z. B. ein Zeitraum von fünf "Halbwertszeiten"), ein Prüfpräparat- oder eine andere systemische PN-Target-Behandlung (einschließlich Chemotherapie, Hormontherapie, Strahlentherapie, Immuntherapie oder biologischer Therapie) erhalten hatten oder erhalten, je nachdem, was nach Einschätzung des Prüfarztes am geeignetsten war. 8) Unfähigkeit, sich einer MRT-Untersuchung zu unterziehen und/oder Kontraindikationen für eine MRT (z. B. Prothesen oder orthopädische oder zahnmedizinische Zahnspangen, die die volumetrische Analyse der Ziel-PN im MRT beeinträchtigen würden). 9) Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen (z. B. entzündliche Darmerkrankungen) oder signifikante Darmresektionen, die die Absorption/Bioverfügbarkeit der oral verabreichten Studienmedikation beeinträchtigen würden. 10) Vorherige Behandlung mit einem MEK-, RAS- oder RAF-Inhibitor (einschließlich, aber nicht beschränkt auf Vemurafenib). 11) Supplementierung mit Vitamin E in Höhe von mehr als 100 % der empfohlenen Tagesdosis. Jedes Multivitaminpräparat, das Vitamin E enthält, musste vor Beginn der Selumetinib Behandlung abgesetzt werden. 12) Einnahme von pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln oder Medikamenten, die bekanntermaßen starke Inhibitoren oder Induktoren der Enzyme Cytochrom P450 (CYP) 2C19 und CYP3A4 sind, es sei denn, diese Produkte konnten mindestens 14 Tage vor der ersten Dosis der Studienmedikation sicher abgesetzt werden. 13) Ungelöste chronische Toxizität mit Ausnahme von Alopezie (Haarausfall) mit einem CTCAE Grad ≥ 2, die auf eine frühere Krebstherapie einschließlich Bestrahlung zurückzuführen war. 14) Patienten, die innerhalb von mindestens 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung einen größeren chirurgischen Eingriff hatten, mit Ausnahme der chirurgischen Anlage eines Gefäßzugangs. Oder eine größere Operation, die während des Behandlungszeitraums geplant war. 15) Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegen Selumetinib oder einen Hilfsstoff in der Selumetinib-Formulierung oder allergische Reaktionen in der Vorgeschichte, die auf Verbindungen mit ähnlicher chemischer oder biologischer Zusammensetzung wie Selumetinib zurückzuführen sind.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		16) Stillende oder Schwangere (es war erlaubt, das Stillen zu unterbrechen und an der Studie teilzunehmen; die Wiederaufnahme des Stillens nach Abschluss der Studie war jedoch nicht erlaubt). 17) Anzeichen einer anderen signifikanten klinischen Störung oder eines Laborbefunds, die nach Einschätzung des Prüfarztes eine Teilnahme an der Studie für den Patienten nicht wünschenswert machen. 18) Entscheidung des Prüfarztes, dass der Patient nicht an der Studie teilnehmen sollte, wenn es unwahrscheinlich ist, dass der Patient die Verfahren, Einschränkungen und Anforderungen der Studie einhält.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)	**Art und Dosierung der Intervention** Die Patienten erhielten zunächst Selumetinib in einer oralen Einzeldosis von 25 mg/m^2. Nach einer Auswaschphase von 2 Tagen wurde Selumetinib BID (etwa alle 12 Stunden) in einer Dosis von 25 mg/m^2 kontinuierlich in 28-tägige Zyklen verabreicht, ohne Pausen zwischen den Zyklen. Die Dosierung erfolgte auf der Grundlage der nach nachstehender Gleichung berechneten Körperoberfläche, die Dosen werden anhand eines Dosierungsnomogramms auf die nächsten 5 bis 10 mg gerundet. Die Körperoberfläche wurde beim Screening und bei jeder Visite zur Tumorbeurteilung berechnet. Die Dosis von Selumetinib wurde auf 50 mg begrenzt, wenn die Körperoberfläche ≥ 1,9 m^2 betrug. Bei Nachuntersuchungen im Rahmen der Tumorbeurteilung wurde die Selumetinib-Dosis entsprechend dem Dosierungsnomogramm an Veränderungen der Körperoberfläche angepasst. Berechnung der Körperoberfläche: • Für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht ≤ 30 kg: KOF (m^2) = Körpergewicht (kg) × 0,035 + 0,1 • Für pädiatrische Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 30 kg: KOF (m^2) = 1,15 + (Körpergewicht [kg] - 30) × 0,02 • Für alle erwachsenen Patienten: KOF (m^2) = 0,0061 × Körpergröße (cm) + 0,0128 × Körpergewicht (kg) - 0,01529 **Dauer der Behandlung** Die Patienten erhielten Selumetinib bis zur Krankheitsprogression oder bis eine inakzeptable arzneimittelbezogene Toxizität auftrat, je nachdem, was zuerst eintrat.
5	Studienziel	**Primäre Studienziele** - Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit NF1 und inoperablen PN. - Charakterisierung der PK von Selumetinib und seinen Metaboliten (N-Desmethylselumetinib) bei chinesischen

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit NF1 und inoperablen PN.
Sekundäre Studienziele
- Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Selumetinib bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit NF1 und inoperablen PN hinsichtlich ORR, DOR, PFS, TTP und TTR
- Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf Schmerzen bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit NF1 und inoperablen PN
- Bestimmung der Auswirkung von Selumetinib auf die HRQoL
- Bestimmung der Auswirkung von Selumetinib auf die körperliche Leistungsfähigkeit
Exploratorische Studienziele:
- Bewertung der Symptomatik anhand PGIS
- Bewertung der Symptomatik anhand PGIC
- Wirkung von Selumetinib auf die Entstellung</td></tr>
<tr><td>6</td><td>Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)</td><td>
<table>
<tr><th>Primäre Zielsetzung</th><th>Endpunkte</th></tr>
<tr><td>Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit NF1 und inoperablen PN</td><td>Pädiatrische und Erwachsenenkohorte:
Sicherheit und Verträglichkeit wurden in Bezug auf UE, klinische Sicherheits-laboruntersuchungen, körperliche Untersuchung, Vitalparameter, Größe/ Gewicht, EKG, Echokardiogramm, ophthalmologische Untersuchung und Leistungsstatus bewertet.
Nur pädiatrische Kohorte: Sicherheit und Verträglichkeit wurden auch im Hinblick auf das Knochenwachstum und die Tanner-Stadien bewertet.
Zu den Bewertungen im Zusammenhang mit UEs gehörten:
Vorkommen/Häufigkeit
Zusammenhang mit der Studienmedikation nach Beurteilung des Prüfarztes.
CTCAE Grad
Schweregrad
Tod
UE, die zum Abbruch der Studien-medikation führen
UE von besonderem Interesse (AESI)</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen	
		Charakterisierung der PK von Selumetinib und seinem Metaboliten (N-Desmethylselumetinib) bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit NF1 und inoperablen PN	Die PK-Parameter für Selumetinib und N-Desmethylselumetinib sollten aus den folgenden Einzel- und Mehrfachdosen abgeleitet werden. Dazu gehörten unter anderem: **Nach einer Einzeldosis:** AUC AUC_{0-12} AUC_{0-t} C_{max} t_{max} $t_{1/2}$ **Nach mehreren Dosen:** $AUC_{0-12,ss}$ $Cmax_{,ss}$ Rac
		Sekundäre Zielsetzung	**Endpunkte**
		Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von Selumetinib bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit NF1 und inoperabler PN hinsichtlich ORR, DoR, PFS, TTP und TTR	Die ORR wurde definiert als der Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen oder bestätigtem partiellen Ansprechen (definiert als Abnahme des Ziel-PN-Volumens um ≥20 % im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach dem ersten Ansprechen), beurteilt durch den Prüfarzt und eines unabhängigen zentralen Reviews (ICR) anhand der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei Neurofibromatose und Schwannomatose (REiNS). DOR war definiert als die Zeit des ersten dokumentierten Ansprechens (das nachfolgend bestätigt wurde) bis zur dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt und anhand eines ICR gemäß den REiNS-Kriterien. PFS war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache, beurteilt durch den Prüfarzt und anhand eines ICR gemäß den REiNS-Kriterien. TTP war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis bis zur Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt und anhand eines ICR gemäß den REiNS-Kriterien.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen	
			TTR war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis bis zum ersten dokumentierten Ansprechen (das nachfolgend bestätigt wurde), beurteilt durch den Prüfarzt und anhand eines ICR gemäß den REiNS-Kriterien. Änderung der Tumorgröße der Zielläsion und Nicht-Zielläsionen
		Bewertung der Wirkung von Selumetinib auf Schmerzen bei chinesischen pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit NF1 und inoperabler PN	FLACC-Skala (Patienten im Alter von 3 Jahren) Überarbeitete Fassung der Face Pain Scale - (Patienten im Alter von 4 bis 17 Jahre) NRS-11 (Erwachsenenkohorte) PII (Erwachsenenkohorte; Selbstangaben und Angaben durch die Eltern in der pädiatrischen Kohorte) Fragebogen zur Schmerzmedikation (Selbstauskunft in der Erwachsenenkohorte; Selbstauskunft der Eltern in der pädiatrischen Kohorte)
		Bestimmung der Wirkung von Selumetinib auf die HRQoL	PedsQL (pädiatrische Kohorte; Selbst- und Fremdeinschätzung der Eltern) EORTC QLQ-C30 und PlexiQoL (Erwachsenen-Kohorte)
		Bestimmung der Auswirkungen von Selumetinib auf die körperliche Leistungsfähigkeit	PROMIS (obere Extremität; Selbst- und Fremdeinschätzung der Eltern in der pädiatrischen Kohorte) PROMIS (Mobilität; Selbst- und Fremdeinschätzung der Eltern in der pädiatrischen Kohorte) PROMIS Körperliche Funktion - Kurzformular 8c 7 Tage (Erwachsenenkohorte)
		Sondierungsziele:	**Endpunkte**
		Bewertung der Symptomatik anhand PGIS	PGIS (Erwachsenenkohorte; Selbst- und Fremdeinschätzung der Eltern in der pädiatrischen Kohorte)
		Bewertung der Symptomatik anhand PGIC	PGIC (Erwachsenenkohorte; Selbst- und Fremdeinschätzung der Eltern in der pädiatrischen Kohorte)
		Bestimmung der Wirkung von Selumetinib auf die Entstellung	Fotografische Auswertung
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** Die primären Ziele der Studie **D1346C00011** waren die Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und PK von Selumetinib. Ungefähr 16 pädiatrische und 16 erwachsene Patienten mit NF1 und inoperablen PN wurden in die Studie eingeschlossen, um angemessene PK- und Sicherheitsdaten zu erhalten. Gemäß der chinesischen Phase-1-PK-Richtlinie waren mindestens 8 bis 12 Patienten pro Kohorte erforderlich. Um Studienabbrecher und nicht auswertbare Fälle zu	

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		berücksichtigen, wurden 16 Patienten in jede der beiden Kohorten aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung mussten jeweils mindestens 6 Patienten in die Altersgruppen von 3 bis 11 Jahren und 12 bis 17 Jahren eingeschlossen sein. **Zwischenanalysen** Gemäß Studienprotokoll waren eine Zwischenanalyse, eine primäre Analyse sowie eine finale Analyse geplant. Für die Analyse der pädiatrischen Kohorte sowie der erwachsenen Kohorte wurden die gleichen Datenschnitte (DCO) berücksichtigt. Die primäre Datenschnitt war geplant, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten, der Selumetinib erhalten hatte, nach Zyklus 10 erfolgt war. Der finale Datenschnitt war geplant, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten nach Zyklus 24 erfolgt war. Darüber hinaus wurde eine Zwischenanalyse durchgeführt, nachdem der letzte Patient die letzte Visite nach Ende des Zyklus 4 abgeschlossen hatte, um PK, Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit bei chinesischen Patienten mit NF1 und inoperablen PN zu bewerten. Die Zwischenanalyse fand am 30. Januar 2022 statt, nachdem der letzte Patient, der Selumetinib erhalten hatte, die Visite am Ende von Zyklus 4 abgeschlossen hatte. Die Ergebnisse der Analyse (DCO: 30. Januar 2022) sind dem Interim-CSR zu entnehmen. Die primäre Analyse fand am 16. August 2022 statt, nachdem der letzte Patient, der Selumetinib erhalten hatte, die Visite am Ende von Zyklus 4 abgeschlossen hatte. Die Ergebnisse der Analyse (DCO: 16. August 2022) sind dem Primary-CSR zu entnehmen. Der dritte und finale DCO fand am 15. August 2023 statt, nachdem die letzte Visite des letzten Patienten, der Selumetinib erhalten hatte, nach Zyklus 24 stattgefunden hatte. **Behandlungsabbruch** Die Patienten konnten die Studienbehandlung in den folgenden Situationen abbrechen: - Entscheidung des Patienten. Es stand dem Patienten bzw. den Eltern/Erziehungsberechtigten frei, die Studienbehandlung jederzeit abzubrechen, ohne dass dadurch die weitere Behandlung beeinträchtigt wurde. Von einem Patienten, der die Studienbehandlung abbrach, wurde normalerweise erwartet, dass er weiterhin an der Studie teilnahm (z. B. zur Sicherheitsüberwachung), es sei denn, er widerrief ausdrücklich seine Zustimmung zur weiteren Teilnahme an allen Studienverfahren und -bewertungen. - UE, die nach Ansicht des Prüfarztes oder von AstraZeneca eine weitere Verabreichung kontraindizieren. - Schwangerschaft oder Absicht, schwanger zu werden. - Schwerwiegende Nichteinhaltung des CSP, die nach Ansicht des Prüfarztes oder von AstraZeneca einen Abbruch

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		der Behandlung mit der Studienmedikation rechtfertigt (z. B. Weigerung, die geplanten Besuche einzuhalten). - Einleitung einer alternativen Krebstherapie einschließlich einer anderen IP. - Patienten, bei denen eine PR auftrat und bei denen die Ziel-PN für eine Operation zugänglich wurde. - Patienten, bei denen die Krankheit fortgeschritten war. - Patienten, die eine PR ihres PN erreichten und bei denen anschließend ein PN-Wachstum auftrat, das die Kriterien für eine Krankheitsprogression erfüllte (≥ 20 % Anstieg gegenüber dem besten Ansprechen), konnten die Studienbehandlung fortsetzen, solange ihr PN-Volumen weniger als 20 % über dem Ausgangswert lag und sie einen klinischen Nutzen ohne signifikante Toxizität hatten. Diese Patienten wurden für die Analyse der Studienendpunkte weiterhin als Patienten mit fortschreitender Erkrankung betrachtet. Die Bewertung des PN-Volumens sollte wie im Bewertungsschema beschrieben fortgesetzt werden, und wenn das PN-Volumen auf ≥ 20 % über dem Ausgangswert anstieg, wurde die Studienbehandlung abgesetzt. - In diesem Fall musste der Sponsor benachrichtigt und die Gründe für den Abbruch im Prüfbogen vermerkt werden. Ein Abbruch der Studienbehandlung war NICHT gleichbedeutend mit einem vollständigen Ausstieg aus der Studie. **Studienabbruch** Ein Patient konnte auf eigenen Wunsch jederzeit aus der Studie austreten (z. B. seine Einwilligung zurückziehen), ohne dass dies die weitere Behandlung beeinträchtigte. Ein Patient, der einen Ausstieg aus der Studie in Erwägung zog, musste von dem Prüfarzt über geänderte Nachverfolgungsmöglichkeiten informiert werden (z. B. telefonischer Kontakt, Kontakt mit einem Verwandten oder behandelndem Arzt oder Informationen aus der Krankenakte). Wenn der Patient seine Einwilligung zur Weitergabe von Informationen für die Zukunft zurückzieht, kann der Sponsor die vor dem Rückzug der Einwilligung erhobenen Daten behalten und weiterverwenden. Wenn ein Patient oder seine Eltern/Erziehungsberechtigten von der Studie zurücktraten, konnte er die Vernichtung der entnommenen Proben verlangen, was der Prüfarzt in den Studienunterlagen des Standorts dokumentieren musste. Patienten, die ihre Einwilligung zurückzogen, wurden gebeten, den Grund bzw. die Gründe und das Vorhandensein von UE anzugeben. Der Prüfarzt würde die Patienten je nach medizinischer Indikation weiterbehandeln. AstraZeneca oder ihr Beauftragter würde den Prüfarzt auffordern, Informationen über den Vitalstatus der Patienten (tot oder lebendig; ggf. Sterbedatum) am Ende der Studie aus öffentlich zugänglichen Quellen in Übereinstimmung mit den

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		lokalen Vorschriften zu sammeln. Die Kenntnis des Vitalstatus am Ende der Studie für alle Patienten war für die Integrität der Studie von entscheidender Bedeutung.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Zufallisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblendung	Unverblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit waren die Studienteilnehmer.
11	Statistische Methoden	**Analyse-Populationen** - *Safety*-Population: Das *Safety*-Population umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben. - Pharmakokinetik-Analyse-Set (PK-Analyse-Set): Das PK-Analyse-Set umfasste alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib gemäß Protokoll erhalten hatten und mindestens einen auswertbaren Konzentrationszeit-Datenpunkt nach Einnahme der Dosis hatten. **Statistische und analytische Methoden** In dieser Studie wurden keine formalen statistischen Hypothesentests durchgeführt. Demografische Daten und Baseline Charakteristika basieren auf der *Safety*-Population. Die PK-Analyse wurde auf Basis des PK-Analyse-Sets durchgeführt. Wirksamkeit, Bewertung der klinischen Ergebnisse und Sicherheitsdaten wurden auf der Grundlage der *Safety*-Population analysiert. **Wirksamkeitsanalysen** Für alle Patienten wurden die Daten zum Tumoransprechen gemäß REiNS verwendet, um das Ansprechen der Patienten mittels REiNS-Kriterien zu bestimmen. Die Tumorbeurteilung wurde mittels volumetrischer 3D-MRT durchgeführt. Die radiologischen Grunduntersuchungen des Tumors wurden während der 28-tägigen Screening-Phase durchgeführt. Sofern klinisch nicht anders indiziert, wurden Tumorbeurteilungen der Ziel- und Nicht-Ziel-PN bei Screening und alle vier Zyklen (16±1 Wochen) nach der ersten Dosis für die ersten zwei Jahre (24 Zyklen) durchgeführt. Ab dem Ende von Zyklus 24 wurde die Tumorbeurteilung alle 6 Zyklen (24 ± 1 Wochen) durchgeführt, solange der Patient die Studienbehandlung erhielt oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Bei Patienten, die die Studienbehandlung aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abbrechen, wurden die Tumorbeurteilungen für etwa 1 Jahr fortgesetzt, sofern dies klinisch sinnvoll war. Der Untersuchungsplan sollte

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		entsprechend dem regulären Untersuchungsintervall fortgesetzt werden. Um Verzerrungen zu minimieren, wurde die Tumorbeurteilung sowohl durch den Prüfarzt sowie anhand eines ICR gemäß den REiNS-Kriterien vorgenommen. Alle radiologischen Scans aller Patienten (einschließlich derjenigen, die bei außerplanmäßigen Visiten oder außerhalb der Besuchsfenster angefertigt wurden) wurden fortlaufend gesammelt und zur zentralen Analyse an ein von AstraZeneca beauftragtes Auftragsforschungsinstitut für die Bildgebung gesendet. Die Angaben zur Lage der Zielläsion und der Nicht-Zielläsion (falls relevant) werden ebenfalls gesammelt und an ein von AstraZeneca beauftragtes Auftragsforschungsinstitut für Bildgebung gesendet, um sicherzustellen, dass der unabhängige Reviewer auch die klinisch relevanteste PN verfolgt. Weitere Einzelheiten des ICR sind in der Independent Review Charter dokumentiert. <u>Objektive Ansprechrate (ORR)</u> Die ORR war definiert als der Anteil der Patienten in der *Safety*-Population, die ein vollständiges Ansprechen (CR) oder ein bestätigtes partielles Ansprechen (cPR, definiert als Verringerung des Volumens der PN-Zielläsion um ≥ 20 % im Vergleich zum Ausgangswert) gemäß den REiNS-Kriterien aufweisen. Eine PR war definiert als ein Ansprechen, das bei einer Visite erfasst und durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3-6 Monaten nach dem ersten Ansprechen bestätigt wurde. Daten, die bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung bei Nichtfortschreiten der Erkrankung gewonnen wurden, wurden in die Bewertung der ORR einbezogen. Ein CR oder ein cPR, das nach einer nachfolgenden NF1-PN-Behandlung (nach Abbruch der Studienbehandlung) auftrat, wurde jedoch nicht in den Zähler für die Berechnung der ORR einbezogen (wobei die *Safety*-Population den Nenner bildete). Die ORR wurde mit den entsprechenden zweiseitigen exakten 95 %-KI auf der Grundlage der Clopper-Pearson-Methode dargestellt. <u>Bestes objektives Ansprechen (BOR)</u> Das BOR war definiert als das beste Ansprechen, das vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung in Abwesenheit einer Krankheitsprogression bestimmt wurde. Das BOR wurde ebenfalls nach Kategorien (CR, cPR, PR, SD, PD oder nicht beurteilbar) zusammengefasst und deskriptiv dargestellt. <u>Dauer des Ansprechens (DOR)</u> Die DOR war für alle Patienten, bei denen ein CR oder cPR vorlag, definiert als die Zeit ab der MRT-Bewertung des ersten dokumentierten Ansprechens (welches im Falle einer PR nachfolgend bestätigt wurde) bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Krankheitsprogression, gemäß den REiNS-Kriterien. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob die der Patient vor der Krankheitsprogression (d. h. ab dem PFS-Ereignis oder der Zensierung - Datum des ersten Ansprechens + 1) die Studienbehandlung abgebrochen oder nach Abbruch der Studienbehandlung eine andere NF1-PN-Behandlung erhalten hatte. Das Ende des Ansprechens sollte mit der MRT-Bewertung der Progression oder dem Tod jeglicher Ursache zusammenfallen, die für den PFS-Endpunkt herangezogen wurde. Der Zeitpunkt des ersten Ansprechens wurde als der Zeitpunkt definiert, der zum ersten Ansprechen in Form von PR oder CR führte. Die DOR wurde außerdem zyklisch definiert (d. h. Datum des PFS-Ereignisses oder der Zensierung - Datum des ersten Ansprechens + 1)/28. KM-Plots der DOR wurden dargestellt. Die mediane DOR und das 95 %-KI wurden ebenfalls nach der KM-Methode berechnet und in einer zusammenfassenden Tabelle dargestellt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die nach 8 Monaten, 12 Monaten, 16 Monaten, 20 Monaten und 24 Monaten auf die Behandlung ansprachen, wurden ebenfalls nach der KM-Methode zusammengefasst. Das gleiche wurde basierend auf 4-24 Zyklen zusammengefasst. Nur Patienten mit CP oder cPR wurden in die Analyse einbezogen. Es werden auch Swimmer-Plots erstellt, die das Profil jedes Patienten zeigten. Zusätzliche grafische Symbole zur Darstellung des Beginns des vollständigen Ansprechens, des bestätigten partiellen Ansprechens, der Krankheitsprogression, des anhaltenden bestätigten partiellen Ansprechens oder der stabilen Erkrankung bei DCO und des Abbruchs der Behandlung wurden hinzugefügt. <u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u> Das progressionsfreie Überleben war definiert ab der ersten Dosis Selumetinib bis zur MRT-Bewertung einer objektiven Progression gemäß den REiNS-Kriterien, beurteilt durch den Prüfarzt und ICR, oder bis zum Tod jeglicher Ursache in Abwesenheit einer Krankheitsprogression. Die Auswertung erfolgte unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression (d. h. ab PFS-Ereignis oder der Zensierung - Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung + 1) die Studienbehandlung abgebrochen oder nach Abbruch der Studienbehandlung eine andere NF1-PN-Behandlung erhalten hatte. Das PFS wurde außerdem zyklisch definiert (d. h. Datum des PFS-Ereignisses oder Zensierung - Datum der ersten Dosis + 1)/28. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse weder eine Krankheitsprogression erfahren hatten noch verstorben waren, wurden bei ihrer letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Wenn der Patient nach zwei oder mehr verpassten MRT-Untersuchungen eine Krankheitsprogression erfuhr oder

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		starb, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Die Einzelheiten der Zensierung sind Tabelle 15 des SAP zu entnehmen. Lagen für den Patient keine auswertbaren MRT-Untersuchungen oder keine Daten zu Studienbeginn vor, wurde er an Tag 1 zensiert, es sei denn, er verstarb innerhalb von zwei Zyklen nach Studienbeginn. KM-Plots des PFS wurden dargestellt. Das mediane PFS und das 95 %-KI (falls auswertbar) wurden ebenfalls nach der KM-Methode berechnet und in einer zusammenfassenden Tabelle dargestellt. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Patienten, die nach 4 Monaten, 8 Monaten, 12 Monaten, 16 Monaten, 20 Monaten und 24 Monaten auf die Behandlung ansprachen, wurden ebenfalls nach der KM-Methode zusammengefasst. Das gleiche wurde basierend auf 4-24 Zyklen zusammengefasst. <u>Zeit bis zur Krankheitsprogression (TTP)</u> Die Zeit bis zur Krankheitsprogression (TTP) war definiert als die Zeit ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib bis zur MRT-Bewertung einer objektiven Krankheitsprogression, unabhängig davon, ob der Patient vor der Krankheitsprogression (d. h. ab Progression - Datum der ersten Dosis der Studienbehandlung + 1) die Studienbehandlung abgebrochen oder nach Abbruch der Studienbehandlung eine andere NF1-PN-Behandlung erhalten hatte. Die TTP wurde außerdem zyklisch definiert (d. h. Datum der Progression - Datum der ersten Dosis der Studienmedikation + 1)/28. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse keine Krankheitsprogression erfahren haben, wurden bei ihrer letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Wenn der Patient nach zwei oder mehr verpassten MRT-Untersuchungen eine Krankheitsprogression erfuhr, wurde der Patient zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung zensiert. Lagen für den Patient keine auswertbaren MRT-Untersuchungen oder keine Daten zu Studienbeginn vor, wurde er an Tag 1 zensiert Die TTP wurde immer auf der Grundlage des Datums der tatsächlichen MRT-Untersuchung und nicht der Visite berechnet. KM-Plots der TTP wurden dargestellt. Die mediane TTP und das 95 %-KI (falls auswertbar) wurden ebenfalls nach der KM-Methode berechnet und in einer zusammenfassenden Tabelle dargestellt. Der prozentuale Anteil der TTP wurde nach 4 Monaten, 8 Monaten, 12 Monaten, 16 Monaten, 20 Monaten und 24 Monaten nach der KM-Methode zusammengefasst. Das gleiche wurde basierend auf 4-24 Zyklen zusammengefasst. <u>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</u> Die TTR war definiert als die Zeit ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur MRT-Bewertung der ersten dokumentierten CR oder einer anschließend bestätigten PR

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		gemäß den REiNS-Kriterien (d. h. Datum des ersten Ansprechens - Datum der ersten Dosis der Studienmedikation + 1). Das Datum des ersten dokumentierten Ansprechens sollte, mit dem für den Endpunkt DOR verwendeten Datum übereinstimmen. Die TTR wurde außerdem zyklisch definiert (d. h. Datum des ersten Ansprechens - Datum der ersten Dosis + 1)/28. Die TTP wurde immer auf der Grundlage des Datums der tatsächlichen MRT-Untersuchung und nicht der Visite berechnet. Nur Patienten mit CP oder cPR wurden in die Analyse der TTR einbezogen. Die TTR (d. h. die Anzahl der Patienten in % basierend auf der Anzahl der Responder für jede Kohorte) wurde zum Zeitpunkt der MRT-Bewertung, bei der das Ansprechen erstmals beobachtet wurde, zusammengefasst. Die Zeitpunkte umfassten 4 Monate, 8 Monate, 12 Monate, 16 Monate, 20 Monate und 24 Monate. Die Ergebnisse wurden auf der Grundlage von 4 bis 24 Zyklen zusammengefasst. Darüber hinaus wurden auch deskriptive zusammenfassende Statistiken (d. h. Minimum, Maximum, Median, Q1 und Q3) vorgelegt. <u>Änderung der Tumorgröße der Zielläsion und Nicht-Zielläsion</u> Veränderungen des PN-Wachstums wurden anhand der MRT-Untersuchungen zu Studienbeginn und der Untersuchungen während der Behandlung sowohl für die Ziel-Läsionen als auch für Nicht-Zielläsionen ausgewertet. Sowohl die prozentuale als auch die absolute Veränderung des PN-Volumens gegenüber dem Ausgangswert wurde bei jeder Untersuchung berechnet. Veränderungen des PN-Wachstums wurden deskriptiv durch Zusammenfassungen der prozentualen und absoluten Veränderung des PN-Volumens gegenüber dem Ausgangswert bewertet und für jeden Zeitpunkt für Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen dargestellt. Das durchschnittliche Tumorvolumen mit dem zugehörigen 95 %-KI wurde auch im Zeitverlauf (Post-Zyklus Untersuchung) grafisch dargestellt. Diese Daten wurden nach den geplanten MRT-Bewertungen dargestellt und enthielten Zusammenfassungen aller geplanten MRT-Bewertungen, bei denen Daten bis zum DCO erhoben wurden. Die besten prozentualen Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden deskriptiv zusammengefasst und mit Hilfe von Wasserfalldiagrammen grafisch dargestellt. Die beste prozentuale Veränderung wurde als maximale Reduktion gegenüber dem Ausgangswert oder (bei fehlender Reduktion) als minimaler Anstieg vom Ausgangswert bis zur DCO ermittelt. Die beste prozentuale Veränderung des PN-Volumens jedes Patienten wurde als separater Balken dargestellt, wobei die Balken in der Reihenfolge des größten Anstiegs und des größten Rückgangs angeordnet waren.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Ein Spaghetti-Diagramm (auch Spider genannt), dass die Tumorvolumina der einzelnen Patienten zeigen, wurde ebenfalls erstellt, um das PN-Volumen im Laufe der Zeit (Post-Zyklus Untersuchung) darzustellen. Zusätzlich wurden Spaghetti-Plots erstellt, die die prozentuale Veränderung des PN-Volumens jedes Patienten als Linie über die Zeit darstellten und eine Progression anzeigten. Den Wasserfall- und Spinnendiagrammen, in denen die prozentuale Veränderung des Tumorvolumens dargestellt wird, wurden Referenzlinien bei einer Veränderung der Tumorgröße von +20 % und -20 % hinzugefügt, die den Definitionen von Progression bzw. partiellem Ansprechen entsprechen. Das Tumorvolumen (beobachtet und Veränderung gegenüber dem Ausgangswert) wurde ebenfalls aufgelistet, einschließlich der PN-Primärläsionsstelle und der Bewertung des Ansprechens. Das beste Ansprechen wurde in der Auflistung vermerkt. **Analysen zur Bewertung der klinischen Ergebnisse** Zur Bewertung der klinischen Ergebnisse wurden in der Studie Outcomes sowohl durch den Patienten als auch durch Beobachter berichtet. HRQoL, Auswertungen zu Schmerzen, PROs und relevante Auswertungen für die Ziel-PN wurden zu Studienbeginn (außer bei PGIC) und dann am Ende jedes Zyklus bis zum 4. Zyklus, am Ende jedes zweiten Zyklus bis zum Ende des 12. Zyklus, am Ende jedes vierten Zyklus bis zum 24. Zyklus und danach alle sechs Zyklen durchgeführt, solange die Patienten die Studienbehandlung erhielten. Alle Analysen zur Bewertung der klinischen Ergebnisse wurden, sofern nicht anders angegeben, bei Patienten der *Safety*-Population durchgeführt. Die primäre Analyse der Bewertungen der klinischen Ergebnisse basierte auf deskriptiven Statistiken, einschließlich der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, die für jeden geplanten Besuch in der Studie berechnet wurden. Darüber hinaus wurde die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit Hilfe eines MMRM analysiert, wobei der Ausgangswert und die geplante Visite als feste exploratorische Variablen in das Modell aufgenommen werden, sofern mindestens zehn Patienten an eine Visite durchgeführt hatten <u>Schmerz</u> Die Wirkung von Selumetinib auf Schmerzen wird anhand der FLACC-Skala (Kinder im Alter von 3 Jahren), der überarbeiteten Faces Pain Scale (Kinder im Alter von 4 bis 17 Jahren), der NRS-11-Skala (nur Erwachsenenkohorte), der PII-Skala (Erwachsenenkohorte; Selbst- und Elternangaben in der pädiatrischen Kohorte) und der Umfrage zur Schmerzmedikation (alle Patienten) bewertet. <u>FLACC-Schmerzskala (3 Jahre)</u> Bei jeder Bewertung nach Studienbeginn wurde die absolute Veränderung des Gesamtscores der Schmerzintensität seit Studienbeginn berechnet, indem der vom

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Wert nach Studienbeginn der Wert zu Studienbeginn abgezogen wird. Die einzelnen FLACC-Skalenwerte und die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert werden aufgelistet, und es wird ein Liniendiagramm mit den Mittelwerten und den Mittelwerten der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert und dem entsprechenden 95%-KI für jeden geplanten Besuch erstellt. Faces Pain Scale - Revidiert (4 bis 17 Jahre) Bei Kindern im Alter von 4 bis 17 Jahren wurde die Schmerzintensität anhand der überarbeiteten Faces-Schmerzskala gemessen, die anhand von Bildern eine Bewertung auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (sehr starke Schmerzen) vornimmt. Die Veränderung des primären Ergebnisses im Vergleich zum Ausgangswert wurde mit Hilfe einer MMRM-Analyse, analysiert, sofern genügend Daten vorhanden waren. Numeric Rating Scale (NRS)-11 (nur Erwachsenenkohorte) Die Schmerzintensität in der Erwachsenenkohorte wurde anhand der NRS11 gemessen-, die aus drei Fragen besteht, die auf einer Skala von 0 = „keine Schmerzen“ bis 10 = „schlimmste vorstellbaren Schmerzen“, bewertet werden. Für jede der drei Fragen wurde die Veränderung gegenüber Baseline mittels MMRM analysiert, sofern genügend Daten vorhanden waren. Pain-Interference-Index (PII) Die durch Schmerzen hervorgerufene Beeinträchtigungen wurden anhand des PII erhoben. Höhere Werte bedeuten eine stärkere Beeinträchtigung der täglichen Aktivitäten. Die Analysen wurden für die selbstberichteten Werte und die von den Eltern berichteten Werte getrennt durchgeführt. Fragebogen zur Schmerzmedikation Informationen über alle Schmerzmittel, die von den Patienten zur Schmerzkontrolle verwendet wurden, wurden im Fragebogen zur Schmerzmedikation erfasst. Die Verwendung von Schmerzmitteln wurde aufgelistet. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (pädiatrische Kohorte) Bei jeder Bewertung nach Studienbeginn wurde die absolute Veränderung der PedsQL-Werte gegenüber Studienbeginn als Wert nach Studienbeginn minus dem Wert zu Studienbeginn für jede multidimensionale

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Subskala und den Gesamtscore berechnet. Für die Analyse der PedsQL wurden die selbstberichteten und die von den Eltern berichteten Fragebögen getrennt ausgewertet Sowohl für die primären als auch für die sekundären Ergebnisse (Gesamtscores bzw. Subskalen) wurden die in Abschnitt 4.2.6 des SAP beschriebenen Analysen durchgeführt. <u>EORTC QLQ-C30 und PlexiQoL (Erwachsenenkohorte)</u> Der EORTC QLQ-C30 besteht aus 30 Fragen, die in verschiedene Skalen und einem globalen Gesundheitsstatus zusammengefasst werden. Bei jeder Nachbeurteilung wurde die absolute Veränderung der EORTC QLQ-C30-Scores gegenüber dem Ausgangswert berechnet, und zwar als Wert nach dem Ausgangswert minus dem Ausgangswert für jede Symptomskala, jeden funktionellen Bereich, jedes der sechs Einezelitems (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) und den globalen Gesundheitsstatus. Die Veränderung der primären Ergebnisse gegenüber dem Ausgangswert wurden mit Hilfe eines MMRM weiter analysiert, sofern genügend Daten vorhanden waren. PlexiQoL bewertet die Lebensqualität anhand einer Reihe von Fragen, die mit "richtig" oder "falsch" beantwortet werden können. Bei jeder Bewertung nach Studienbeginn wurde die absolute Veränderung der Gesamtpunktzahl (abgeleitet aus den 18 Fragen) gegenüber Studienbeginn als Wert nach Studienbeginn minus Wert zu Studienbeginn berechnet. <u>Körperliches Funktionieren</u> Der PROMIS Fragebogen umfasst eine Reihe von personenzentrierten Maßnahmen zur Bewertung und Überwachung der körperlichen, geistigen und sozialen Gesundheit von Erwachsenen und Kindern. Die PROMIS Physical Functioning Scales (PROMIS-Website, 2016) bewerten die Bereiche Mobilität und Funktion der oberen Extremitäten und umfassen Mobilitätsitems wie "Ich kann eine Treppe hinaufgehen, ohne mich an etwas festzuhalten" und Items zu den oberen Extremitäten wie "Ich kann mein Hemd oder meine Hose zuknöpfen". Die Proxy-Items der Eltern sind parallel zu den Items der Kinder. Für die Rohwerte der Bereiche Mobilität, obere Extremitäten und körperliche Funktion Short Form werden die in Abschnitt 4.2.6 des SAP beschriebenen

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Analysen durchgeführt. Für die Item-Scores wird eine deskriptive Statistik erstellt. Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in den Bereichen Mobilität, obere Extremitäten und Physical Function Short Form raw scores wurden mit Hilfe eines MMRM analysiert, sofern genügend Daten vorhanden waren. <u>Patient Global Impression of Severity (PGIS)</u> Um den Schweregrad der Symptomatik von Patienten zu bewerten, wurde das PGIS-Instrument verwendet, um auf einer 6-stufigen Skala (0 = keine Symptome, 1 = sehr leicht, 2 = leicht, 3 = mäßig, 4 = stark, 5 = sehr stark) jeweils einen Wert für die Tumorschmerzen, die allgemeinen Schmerzen und die tumorbezogenen Probleme zu ermitteln. Die Selbsteinschätzung der Patienten und die Bewertungen der Eltern für jedes der drei Items wurden getrennt ausgewiesen. Für jede der drei Fragen wurden folgende Angaben gemacht: • Deskriptive Statistiken (Anzahl und prozentualer Anteil) für jede Antwortoption bei jeder geplanten Visite. Ein gestapeltes Säulendiagramm, das die Verteilung der Antworten bei jedem geplanten Besuch zeigte, wurde ebenfalls bereitgestellt. <u>Patient Global Impression of Change (PGIC)</u> Um Veränderungen aus Sicht der Patienten zu bewerten, wurde eine angepasste Version des PGIC-Instruments verwendet, um Tumorschmerzen, allgemeine Schmerzen und tumorbezogene Probleme im Vergleich zum Ausgangswert zu beurteilen. Die Bewertung erfolgt auf einer 7-Punkte-Skala (1 = sehr stark verbessert bis 7 = sehr stark verschlechtert) und wird sowohl von den Patienten selbst als auch von den Eltern eingeschätzt. Die Selbsteinschätzung der Patienten und die Bewertungen der Eltern für jedes der drei Items wurden getrennt ausgewiesen. Für jede der drei Fragen wurden folgende Angaben gemacht: • Deskriptive Statistiken (Anzahl und prozentualer Anteil) für jede Antwortoption bei jeder geplanten Visite. Ein gestapeltes Säulendiagramm, das die Verteilung der Antworten bei jedem geplanten Besuch zeigte, wurde ebenfalls bereitgestellt. **Entstellung**

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
Für die Analyse der Entstellung wurden gegebenenfalls anonymisierte Fotos PN bedingter Morbidität in den Einzelstudien zur Verfügung gestellt.

Sicherheitsanalysen

Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden während der gesamten Studie ab dem Datum Einverständniserklärung bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienbehandlung erfasst. Ereignisse wurden als behandlungsbedürftig definiert, wenn sie während des im Prüfplan festgelegten Behandlungszeitraums, einschließlich der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit, auftraten oder sich verschlimmerten (durch den Prüfarzt als eine Veränderung der Intensität berichtet). Für die pädiatrische Kohorte werden nach der 30-tägigen Nachbeobachtungszeit bis zum Ende der langfristigen Nachbeobachtungszeit zur Sicherheit nach der Behandlung alle SUE unabhängig von der Kausalität und alle UEs, die in kausalem Zusammenhang mit Selumetinib standen, erfasst. Jedes UE, das vor Beginn der Studien-behandlung auftrat und sich während der Behandlung nicht verschlimmert, wurde getrennt von den behandlungsbedingten UE erfasst.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Unerwünschte Ereignisse wurden unter Verwendung der neuesten MedDRA-Version kodiert und gemäß CTCAE Version 5.0 eingestuft. Sofern nicht anders angegeben, wurden bei der Darstellung der UE die Daten aus allen Behandlungszyklen kombiniert. Alle UE wurden sowohl hinsichtlich SOC und PT sowie des CTCAE Grades aufgelistet und in Form von Anzahl (n) und Prozentsatz (%) beschrieben. Ein Ereignis, das während innerhalb des relevanten Zeitraums einmal oder mehrmals auftrat, wird als eine Beobachtung im Zähler des Anteils berücksichtigt (sofern nicht anders angegeben). Der Nenner des Anteils umfasst alle Patienten der Safety-Population.

UE wurden ab dem Screening und dann am Ende jedes Zyklus bis zum 4. Zyklus, am Ende jedes 2. Zyklus bis zum Ende des 12. Zyklus, am Ende jedes 4 Zyklus bis zum 24. Zyklus und dann alle 6 Zyklen erhoben, solange der Patient die Studien-behandlung erhält. 30 Tage nach der letzten Dosis bzw. dem Ende der Behandlung wurde sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patienten eine Nachuntersuchung durchgeführt. Ein Long-Term-Follow-up (6 und 12 Monate nach der Behandlung) erfolgte nur bei pädiatrischen Patienten, um Daten zu UE, Größe und Gewicht sowie das Tanner-Stadium zu erfassen.

UEs von besonderem Interesse (AESI)

Die folgenden AESI wurden erhoben:
<table>
<tr><th>AESI</th><th>MedDRA Bevorzugte Begriffe (PTs)</th></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Augentoxizität</td><td>Chorioretinopathie (zentrale seröse Retinopathie (CSR)), Netzhautablösung, Netzhaut-einriss, Sehen verschwommen, Sehverschlechterung, Glaskörpertrübungen, Photopsie, Augenerkrankung, Photophobie, Netzhautvenenverschluss (RVO), Abhebung des retinalen Pigmentepithels (retinale Pigmentepithelablösung (RPED)).</td></tr>
<tr><td>Lebertoxizität</td><td>Arzneimittelbedingter Leberschaden, ALT erhöht, AST erhöht.</td></tr>
<tr><td>Muskeltoxizität</td><td>Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Muskuläre Schwäche, Myalgie, Rhabdomyolyse, Myoglobin im Blut erhöht, Myoglobin im Urin nachweisbar, akute Nierenschädigung, Myopathie.</td></tr>
<tr><td>Kardiale Toxizität</td><td>Auswurffraktion verkleinert, Ödem peripher, periphere Schwellung, Ödem, Funktionsstörung des linken Ventrikels, ventrikuläre Dysfunktion.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Nur für die pädiatrische Bevölkerung</td></tr>
<tr><td>Physeale Dysplasie</td><td>Metaphysäre Dysplasie, Multiple Epiphysendysplasie, Arthralgie, Gelenksteife, Hyper-extension eines Gelenkes, Gang-störung, Untersetzte Statur.</td></tr>
<tr><td>Verschlucken der Kapsel</td><td>Ersticken, Brechreiz.</td></tr>
</table>

Laborauswertungen
Blut- und Urinproben zur Bestimmung der Hämatologie, der klinischen Chemie und der Urinanalyse wurden während der gesamten Studie entnommen, vom Screening bis zur 30-tägigen Nachuntersuchung. Zusätzliche Proben wurden je nach klinischer Indikation entnommen. Qualitative Urinanalysen (Glukose, Hämoglobin, qualitatives Protein) wurden durchgeführt.
Für jede Visite wurde die Veränderung der hämatologischen und klinisch-chemischen Werte gegenüber dem Ausgangswert nach der Verabreichung der Dosis während der Behandlung berechnet.
Alle Laborergebnisse wurden in Standardeinheiten umgerechnet, und die CTCAE Grade (Version 5.0) wurden bei jeder Visite
</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		gemäß den CTCAE Grad-Kriterien definiert. Einige Parameter können sowohl hohe als auch niedrige Werte aufweisen; in diesen Fällen wurden CTCAE Grade für jeden Satz hoher und niedriger Werte berechnet. Standort-Referenzbereiche wurden zur Ableitung von CTCAE Graden in allen Laboruntersuchungen mit Ausnahme der Leberchemie verwendet. Für die Zusammenfassungen der Leberwerte ALT, AST, ALP und Gesamtbilirubin wurde die untere Grenze der Norm (LLN) auf Projektebene festgelegt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der untere Grenzwert auf Standortebene größer als 0 ist. Ein Reaktionswert, der unter diesem Wert liegt, wurde als klinisch nicht sinnvoll erachtet. Daher wurde der untere Grenzwert auf Projektebene von 0 angesetzt. Die obere Grenze des Normalwerts (ULN) wurde für jede Kohorte auf der Standortebene definiert, da jede Kohorte einen Standort hat und die beiden Kohorten getrennt analysiert wurden. Für die pädiatrische Kohorte gab es für ALP eine zusätzliche separate ULN auf Standortebene, die auf dem Geschlecht basierte. Der Nenner, der in den Laborzusammenfassungen der CTCAE Grade verwendet wurde, umfasste nur auswertbare Teilnehmende, d. h. solche, die über ausreichende Daten verfügten, um die Möglichkeit einer Abnormität, wie unten definiert, zu haben. Zum Beispiel: o Wenn ein CTCAE-Kriterium eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert beinhaltete, musste bei auswertbaren Teilnehmenden sowohl ein Wert vor der Verabreichung als auch mindestens ein Wert nach der Verabreichung aufgezeichnet werden. o Wenn ein CTCAE-Kriterium keine Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert berücksichtigt, muss für den Teilnehmenden nur ein Wert nach der Dosis aufgezeichnet werden, um auswertbar zu sein. <u>Körperliche Untersuchungen</u> Eine vollständige körperliche Untersuchung wurde vor Beginn der Selumetinib-Behandlung (d. h. zu Beginn der Behandlung und zu den in Abschnitt 3.1 des SAP beschriebenen geplanten Zeitpunkten) durchgeführt, einschließlich einer Beurteilung des allgemeinen Erscheinungsbildes, der Atemwege, des Herz-Kreislauf-Systems, des Abdomens, der Haut, des Kopfes und Halses (einschließlich Ohren, Augen, Nase und Rachen), der Lymphknoten, der Schilddrüse, des Bewegungsapparats (einschließlich Wirbelsäule und Extremitäten) und des neurologischen Systems. Abnormale, klinisch bedeutsame Befunde wurden als Anamnese erfasst, wenn sie während des Screenings festgestellt wurden, und als UE, wenn sie nach dem Screening auftraten oder sich verschlimmerten.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Vitalfunktionen Die folgenden Vitalparameter wurden vor der Blutentnahme zu den im SAP genannten Zeitpunkten erhoben: Achseltemperatur (oC), Puls (Schläge/Min.), Sauerstoffsättigung (%) anhand Pulsoxymetrie, Atemfrequenz (Atemzüge/Min.) und Blutdruck (BP) (mmHg). Die Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert wurden für jede Bewertung vor dem Zyklus der Behandlung berechnet. Größe und Gewicht Die Größe wurde in Zentimetern und das Gewicht in Kilogramm angegeben. Bei pädiatrischen Patienten sollten alle verfügbaren dokumentierten vorangegangenen Größen- und Gewichtsmessungen beim Screening erhoben werden. Elektrokardiogramme Ein 12-Kanal-EKG wurde vor Ort erstellt. Die EKGs wurden ausgewertet, wenn dies klinisch angezeigt wurde. Die Teilnehmenden mussten 5 Minuten vor der Aufzeichnung des EKGs in Rückenlage und in Ruhe sein. Wurde ein abnormer EKG-Befund bei der Screening-Untersuchung vom Prüfer als klinisch signifikant eingestuft, wurde er als Begleiterkrankung gemeldet. Während der Studie wurden klinisch bedeutsame abnorme EKG-Befunde, die beim Screening nicht vorlagen, als UE gemeldet. Falls vorhanden, sollten die klinischen Anzeichen und Symptome, die mit dem anormalen Befund einhergehen, als UE gemeldet werden, wobei die EKG-Anomalie als erklärende Information angegeben wurde. Echokardiogramme Die Echokardiogramme wurden vor Ort durchgeführt und ausgewertet. Die Echokardiogramme wurden zu Studienbeginn und zu den geplanten Zeitpunkten ausgewertet, Die LVEF sowie das enddiastolische und endsystolische linksventrikuläre Volumen wurden bei jeder Echokardiogramm-Bewertung erfasst. Die Patienten wurden nach Möglichkeit während der gesamten Studie mit demselben Gerät und demselben Bediener untersucht. Ophthalmologische Untersuchung Alle Patienten unterziehen sich einer eingehenden augenärztlichen Untersuchung (bestkorrigierte Sehschärfe, Augeninnendruck (IOD) und Spaltlampen-Fundoskopie) beim Screening und zu geplanten Zeitpunkten, sowie wenn klinisch indiziert während der Behandlung. Wenn bei einem Patienten Symptome einer Sehstörung (einschließlich Verschwommensehen) auftraten, wurde eine vollständige augenärztliche Untersuchung, einschließlich einer Spaltlampenuntersuchung, durchgeführt. Wurde eine Anomalie festgestellt, konnten bei Bedarf auch eine Fundusfotografie und eine optische Kohärenztomografie durchgeführt werden.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Wurde vor oder zum Zeitpunkt des Absetzens von Selumetinib eine Anomalie der Netzhaut beobachtet, wurde 30 Tage nach Absetzen von Selumetinib eine erneute augenärztliche Untersuchung durchgeführt, um die Reversibilität zu dokumentieren. Leistungsstatus Der Leistungsstatus wurde zu den im SAP genannten geplanten Zeitpunkten anhand der Karnofsky-Skala für Patienten gemessen, die zum Zeitpunkt der Bewertung über 16 Jahre alt waren, und die Lansky-Skala wurde für Patienten verwendet, die zum Zeitpunkt der Bewertung 16 Jahre oder jünger waren. Beide Skalen haben einen Wertebereich von 10 bis 100, wobei 10 den schlechtesten und 100 den besten Wert darstellt. Wachstum der Knochen In die jährliche Wachstumsbeurteilungen wurden Informationen wie Größenmessungen, Pubertätsstadien (Tanner-Staging) und Knochenalter, falls klinisch angezeigt, integriert. Kinder mit beeinträchtigter Wachstumsgeschwindigkeit sollten je nach klinischer Indikation zur Beurteilung an einen pädiatrischen Endokrinologen überwiesen werden und bis zum Erreichen der endgültigen Erwachsenengröße beobachtet werden. Eine Röntgenaufnahme der Hand und des Handgelenks wurde beim Screening und bei anderen Besuchen/Zyklen durchgeführt, wenn dies klinisch angezeigt wurde, um die Wachstumsplatten und das potenzielle Risiko einer Physeal-Dysplasie zu überwachen. Der Prüfarzt achtete regelmäßig auf Anzeichen einer Physe- Dysplasie (z. B. Gelenkschmerzen und Müdigkeit nach körperlicher Anstrengung, abnormaler Gang und Unregelmäßigkeiten der Wirbelsäule). Bei Kindern, die zum Zeitpunkt des Absetzens von Selumetinib Anzeichen einer Physe-Dysplasie aufwiesen, wurde nach 30 Tagen eine Nachuntersuchung durchgeführt, um das Potenzial für eine Reversibilität zu bewerten. Tanner-Stadien Die Tanner-Stadien wurden bei pädiatrischen Patienten bestimmt. Dabei wird die Geschlechtsreife beurteilt und je nach Standort bewertet. **Sensitivitätsanalysen** Diskrepanz zwischen Prüfarzt und ICR Die Diskrepanz zwischen der Bewertung durch Prüfarzt und IRC wurde zur Beurteilung der ORR herangezogen, um die Zuverlässigkeit des einzelnen Prüfarztes zu beurteilen. Die Bewertungen wurden nach der gleichen Methode erstellt. Es werden tabellarische Zusammenfassungen des Tumoransprechens (CR, PR, SD, PD)) sowohl durch Prüfarzt als auch durch das ICR vorgelegt.
	Ergebnisse	

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist als Diagramm im Anschluss an die Tabelle dargestellt.
13	Rekrutierung	Keine Angaben
14	Deskriptive Daten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	Insgesamt wurden 20 Patienten in die pädiatrische Kohorte der Studie aufgenommen, davon erhielten 16 Patienten mindestens eine Dosis Selumetinib. Alle 16 Patienten wurden zum finalen DCO (15 August 2023) ausgewertet. Ein Patient wies eine Krankheitsprogression auf, worauf protokollgemäß die Selumetinib-Behandlung unterbrochen wurde. Die Darstellung der dem Anwendungsgebiet zugrunde liegenden Patientenpopulation erfolgt in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die vorliegende Studie ist eine nicht randomisierte, offen geführte und einarmige Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten	16 Patienten erhielten das Studienmedikament (Selumetinib) und wurden in die *Safety*-Population eingeschlossen.

a: nach TREND 2004.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

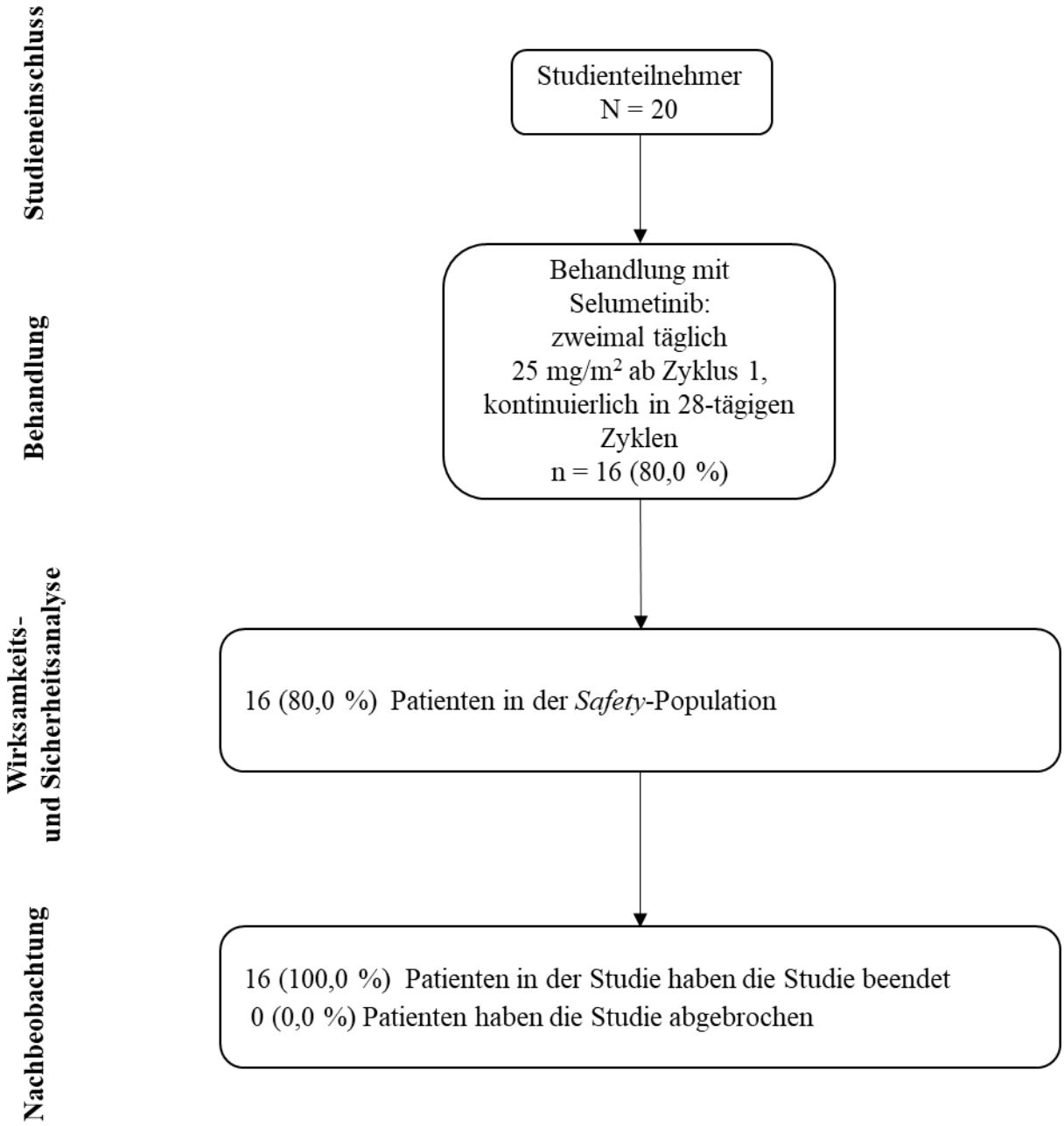


Abbildung 4-143 (Anhang): Patientenfluss zur Studie **D1346C00011** – finaler DCO

Tabelle 4-236 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **D1346C00015**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	**Studie D1346C00015** Die Studie D1346C00015 ist eine einarmige, sequenzielle, offene Phase-I-Studie zur Bewertung der Auswirkungen von Nahrungsmitteln auf die gastrointestinale (GI) Verträglichkeit und Pharmakokinetik (PK) von Selumetinib nach Mehrfachdosierung mit zwei oder drei Behandlungsperioden bei jugendlichen Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren (zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses) mit klinischer Diagnose eines Neurofibromatose Typ 1 (NF1) assoziierten plexiformen Neurofibroms (PN). **Hintergrund** Die Studie wurde konzipiert, um die systemische Exposition im Steady State und die Sicherheit (insbesondere die GI-Toxizität) von Selumetinib 25 mg/m² zweimal täglich (BID) bei Einnahme mit einer fettarmen Mahlzeit im Vergleich zur gleichen Dosierung im nüchternen Zustand zu bewerten. Die Studie D1346C00015 wurde bei jugendlichen Patienten im Alter von ≥ 12 und < 18 Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN initiiert, um den Einfluss einer fettarmen Mahlzeit auf die Selumetinib-Exposition im Steady State (PK) zu untersuchen, die GI-Verträglichkeit unter Nahrungsaufnahme und Nüchternbedingungen zu beurteilen und – potenziell – eine geeignete Dosierungsempfehlung für Selumetinib mit fettarmer Mahlzeit zu bestätigen, die Wirksamkeit bei akzeptabler Sicherheit und Verträglichkeit gewährleistet. **Relevante Protokolländerungen** Alle Protokolländerungen waren als nicht substanziell gekennzeichnet. Die Änderungen umfassten Klarstellungen zu End-of-Treatment- und End-of-Study-Untersuchungen, die Ergänzung des explorativen Biomarker-Endpunkts sowie die Korrektur typographischer Fehler, ferner Klarstellungen zu Studienabläufen, die Ergänzung der European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials (EudraCT-Nummer) sowie kleinere redaktionelle Korrekturen.
-	**Methoden**	
3	Patientinnen und Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Stichprobenmethode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	Die Studie wurde an neun Standorten in vier Ländern (Polen, Russland, Spanien und den Vereinigten Staaten von Amerika (USA)) durchgeführt und umfasste 25 Patienten. **Einschlusskriterien** *Alter* 1. Männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung. *Patienten- und Krankheitsmerkmale* 2. Alle Patienten mussten sowohl (i) eine Diagnose einer NF1 nach den Kriterien der National Institutes of

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Health Consensus Development Conference Statement als auch (ii) ein inoperables PN aufweisen. Zusätzlich zum PN musste mindestens ein weiteres diagnostisches Kriterium für NF1 vorliegen: - Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken (mit einem Durchmesser von > 5 mm bei präpubertären Patienten und > 15 mm bei postpubertären Patienten) - Freckling in der Achsel- oder Leistengegend - Optikusgliom - Zwei oder mehr Lisch-Knötchen - Eine charakteristische Knochenläsion (z. B. Dysplasie des Keilbeins oder Dysplasie bzw. Ausdünnung der Kortikalis eines Röhrenknochens) - Ein Verwandter ersten Grades mit NF1 3. Ein PN war definiert als ein Neurofibrom, das entlang der Länge eines Nervs gewachsen war und mehrere Faszikel und Verzweigungen betreffen konnte. Inoperabel war ein PN, das nicht vollständig chirurgisch entfernt werden konnte, ohne dass das Risiko einer erheblichen Morbidität bestand (z. B. durch Einbeziehung oder Nähe zu vitalen Strukturen, Invasivität oder hohe Vaskularität). 4. Teilnehmer mussten aufgrund aktueller Symptome oder aufgrund des Risikos erheblicher klinischer Komplikationen (nach Beurteilung durch den Prüfarzt) eine Behandlung von NF1 und inoperablem PN erhalten. Hierzu gehörten, u. a.: - Kopf- und Halsläsionen mit potenzieller Beeinträchtigung der Atemwege oder großen Gefäße - Paraspinale Läsionen mit Risiko für Myelopathie - Läsionen des Plexus brachialis oder lumbalis mit Risiko für Nervenkompression und Funktionsverlust - Läsionen, die zu erheblichen Deformitäten (z. B. orbitale Läsionen) oder kosmetisch relevanten Entstellungen führten - Läsionen, die eine Hypertrophie oder Funktionsstörung einer Extremität verursachten - Schmerzhaftes PN 5. Teilnehmer mit vorangegangener Behandlung durch einen Mitogen activated protein kinase Inhibitor (MEKi) (einschließlich Selumetinib) konnten in die Studie eingeschlossen werden. 6. Leistungsstatus: Teilnehmer > 16 Jahre mussten einen Karnofsky-Score ≥ 70, Teilnehmer ≤ 16 Jahre einen Lansky-Score ≥ 70 aufweisen. Patienten, die aufgrund einer PN bedingten Lähmung auf einen Rollstuhl angewiesen waren, galten als gehfähig, wenn sie im

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Rollstuhl mobil waren. Gleiches galt für Patienten mit eingeschränkter Mobilität durch mechanische Unterstützung (z. B. Tracheotomie oder CPAP). 7. Körperoberfläche (KOF): ≥ 1,3 m² und ≤ 2,5 m². 8. Alle Teilnehmer mussten in der Lage sein, Kapseln unzerkaut zu schlucken. 9. Bereitschaft, an allen drei Behandlungsperioden (T1, T2 und T3) teilzunehmen (Start von T3 abhängig von den Ergebnissen von T1 und T2). 10. Kontrazeption: – Weibliche Teilnehmer im gebärfähigen Alter, die nicht vollständig sexuell abstinent lebten und Geschlechtsverkehr mit einem nicht sterilisierten Partner planten, mussten mindestens eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Diese musste ≥ drei Monate vor Studieneintritt etabliert sein und bis mindestens eine Woche nach der letzten Dosis fortgeführt werden. – Nicht sterilisierte männliche Partner mussten zusätzlich Kondome + Spermizid (sofern verfügbar) verwenden. Periodische Abstinenz, Rhythmusmethode oder Coitus interruptus waren nicht zulässig. – Alle Frauen im gebärfähigen Alter mussten zu Studienbeginn sowie vor jeder Behandlungsperiode negative Schwangerschaftstests (Serum oder Urin) vorweisen. – Männliche Teilnehmer mussten entweder sterilisiert sein oder während der Studie und bis ≥ einer Woche nach letzter Dosis akzeptable Kontrazeptionsmethoden anwenden. Eine Spermaspende war verboten. 11. Obligatorische schriftliche Einwilligung durch die Eltern/Erziehungsberechtigten sowie ein altersgerechtes Einverständnisformular (bzw. Zustimmung des jungen Erwachsenen bei 16–18 Jahren). Bei Erreichen der gesetzlichen Einwilligungsfähigkeit während der Studie musste ein erneutes Einverständnis durch den Teilnehmer selbst erfolgen. **Ausschlusskriterien** *Medizinische Bedingungen* 1. Nachweis oder Verdacht auf Optikusgliom, malignes Gliom, maligne periphere Nervenscheidentumoren oder andere Krebserkrankungen mit Chemotherapie- oder Strahlentherapiebedarf. 2. Vorangegangene maligne Erkrankung mit Behandlungsbedarf, ausgenommen vollständig behandelte Basalzell- oder Plattenepithelkarzinome der

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Haut, in-situ Zervixkarzinom oder andere Tumoren, bei denen über zwei Jahre Krankheitsfreiheit bestand. 3. Lebensbedrohliche Erkrankung oder Organfunktionsstörung, die Sicherheit, PK oder Studienergebnisse gefährdet hätte. 4. Klinisch relevante Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. bekannte erbliche Erkrankungen des Herz-Kreislauf, Angina pectoris, Herzinsuffizienz New York Heart Association II–IV, Kardiomyopathie, schwere Klappenerkrankung, Vorhofflimmern, Linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 55 %, QT-Intervall, korrigiert nach der Methode von Fridericia > 450 ms, Hypertonie > 95. Perzentile). 5. Schwere oder unkontrollierte systemische Erkrankungen, aktive Infektionen (inkl. Hepatitis-B/-C-Virus, Humanes Immundefizienz-Virus), aktive Blutungen oder Nierentransplantation. 6. Abnorme Leberfunktion (Bilirubin > 1,5 × Upper limit of normal (ULN) außer Gilbert-Syndrom; Aspartate aminotransferase (AST)/ Alanine aminotransferase (ALT) > 2 × ULN). 7. Eingeschränkte Nierenfunktion (Clearance < 30 ml/min/1,73 m² oder Serum-Kreatinin > 1,2 mg/dl (12–15 Jahre) oder > 1,5 mg/dl (> 15 Jahre)). 8. Ophthalmologische Erkrankungen (z. B. Netzhautablösung, Retinopathie, Venenverschluss, erhöhter Augeninnendruck > 21 mmHg oder Glaukom, signifikante Abnormalitäten). Langjährig bestehende gliombedingte Befunde (Sehverlust, Strabismus) galten nicht als Ausschluss. 9. Refraktäre Übelkeit/Erbrechen, chronische GI-Erkrankungen oder relevante Darmresektion. 10. Nicht abgeklungene chronische Toxizitäten früherer NF1-PN-Therapie (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ≥ Grad 2, außer Haarveränderungen). 11. Vorbehandlung mit einem MEKi mit Abbruch oder Dosisreduktion wegen Toxizität. 12. Größere Operation innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn (außer Gefäßzugang). 13. Unzureichende Hämatologie (Neutrophile < 1500/µl, Hb < 9 g/dl, Thrombozyten < 100.000/µl). *Vorherige / begleitende Therapien* 14. Vorangegangene oder laufende Behandlung mit einem Prüfpräparat oder systemischer PN-Target-Therapie (z. B. Chemo-, Hormon-, Strahlen-, Immun- oder Biologikatherapie, MEKi) innerhalb von vier Wochen oder < fünf Halbwertszeiten vor erster Dosis.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		15. Radiotherapie innerhalb von sechs Wochen vor Studienbeginn. 16. Multivitamine mit Vitamin E ≤ sieben Tage vor Studienbeginn. 17. Einnahme pflanzlicher Präparate oder Substanzen mit CYP3A4-/CYP2C19-Interaktion ≤ 14 Tage vor Beginn. *Klinische Studienerfahrung* 18. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat in den letzten 30 Tagen. 19. Schwere Überempfindlichkeit gegenüber Selumetinib oder Bestandteile von Selumetinib. *Weitere Ausschlusskriterien* 20. Beteiligung an Planung/Durchführung der Studie. 21. Einschätzung des Prüfarztes, dass der Patient Studienvorgaben nicht erfüllen kann. 22. Vorangegangene Teilnahme an dieser Studie. 23. Frauen: Schwangerschaft oder Stillen (Abstillen erlaubt, Wiederaufnahme nach Studienende nicht erlaubt).
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)	Selumetinib wurde in Form von 10 mg- und 25 mg-Kapseln bereitgestellt. Die Dosierung erfolgte basierend auf der KOF (25 mg/m² BID), gerundet auf die nächste 5- oder 10 mg-Dosis, mit einer Höchstdosis von 50 mg bei einer KOF ≥ 1,9 m². Die Kapseln mussten unzerkaut im Ganzen geschluckt werden; ein Zerkleinern oder Teilen war nicht erlaubt. Die Studie bestand aus einer Screeningphase von bis zu 28 Tagen, einer 28-tägigen (ein Zyklus) Behandlungsperiode (T1) im nüchternen Zustand, einer 7-tägigen Washout-Phase (für PK und Sicherheit), die nach Ermessen des Prüfarztes auf bis zu 21 Tage verlängert werden konnte, falls GI-bezogene unerwünschte Ereignisse (UE) nicht abgeklungen oder zum Ausgangswert zurückgekehrt waren, einer weiteren 28-tägigen (ein Zyklus) Behandlungsperiode (T2) im nüchternen Zustand sowie einer Verlängerung von T2, die bis zum Vorliegen der Ergebnisse der Primäranalyse fortgeführt wurde. Vor Beginn der Dosierung in T2 prüfte der Prüfarzt alle UEs, Vitalparameter, Laboruntersuchungen und Begleitmedikationen, um sicherzustellen, dass der Patient die Studie fortsetzen konnte. • T1: 28 Tage, Einnahme mit einer Mahlzeit • Washout: 7–21 Tage • T2: 28 Tage, Einnahme im nüchternen Zustand, mit Verlängerung bis zur finalen Analyse • T3: geplante Periode mit angepasster Dosierung mit einer Mahlzeit; wurde jedoch nicht initiiert, da kein relevanter PK-Unterschied festgestellt wurde.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
5	Studienziel	**Primäre Ziele** • Untersuchung des Einflusses einer fettarmen Mahlzeit auf die PK von Selumetinib-Kapseln nach wiederholter Gabe von 25 mg/m². • Untersuchung des Einflusses einer fettarmen Mahlzeit auf die PK von Selumetinib-Kapseln nach wiederholter Gabe bei angepasster Dosis (T3, falls T3 durchgeführt wird). • Untersuchung der GI-Toxizität von Selumetinib-Kapseln nach wiederholter Gabe unter Bedingungen mit Mahlzeit (T1 und T3) im Vergleich zu nüchternen Bedingungen (T2). **Sekundäre Ziele** • Weitere Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib-Kapseln durch Untersuchung aller UE, Laborparameter und Vitalzeichen. • Weitere Untersuchung der PK von Selumetinib und N-Desmethyl-Selumetinib nach wiederholter Gabe unter Bedingungen mit Mahlzeit im Vergleich zu nüchternen Bedingungen. **Explorative Ziele** • Untersuchung potenzieller Biomarker in verbleibenden biologischen Proben, die das Fortschreiten von NF und inoperablen PN (und damit verbundene klinische Merkmale) beeinflussen könnten, und/oder Identifizierung von Patienten, die wahrscheinlich auf Selumetinib ansprechen, oder potenzieller Surrogatmarker für das Ansprechen.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Primäre Endpunkte** • Verhältnis der geometrischen Mittelwerte und 90 %-Konfidenzintervalle (KI) von Selumetinib Area under the Curve $(AUC)_{0–12}$, steady state für T1 (mit Mahlzeit) versus T2 (nüchtern). • Verhältnis der geometrischen Mittelwerte und 90 %-KI von Selumetinib $AUC_{0–12}$, steady state für T3 (mit Mahlzeit) versus T2 (nüchtern). • GI-UE, bewertet nach CTCAE Version 5.0. • GI-Toxizitätstagebuch einschließlich modifizierter Bristol-Stuhlformskala für Kinder (mBSFS-C) sowie Nausea and Vomiting Symptom Rating Scale (adaptiert von der Children's Cancer and Leukaemia Group). • Verwendung begleitender GI-Medikation. **Sekundäre Endpunkte** • Sicherheit und Verträglichkeit, beurteilt anhand von: - Auftreten von UEs - klinischen Sicherheitslaboruntersuchungen (klinische Chemie, Hämatologie, Urinanalyse)

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		- körperlicher Untersuchung, Gewicht, Vitalzeichen - Elektrokardiogramm (EKG), Echokardiogramm (ECHO) oder kardiale Magnetresonanztomographie (MRT) - ophthalmologischer Untersuchung - Performance Status. • UE-bezogene Bewertungen: Auftreten/Häufigkeit, Zusammenhang mit der Studienintervention, CTCAE Grad, Schwere, Todesfälle, UEs mit Abbruch der Studienintervention sowie UEs von besonderem Interesse. • Plasmakonzentrationen und PK-Parameter von Selumetinib und N-Desmethyl-Selumetinib nach wiederholter Gabe, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: C_{max}, AUC_{last}, t_{max} und t_{last}. **Explorative Endpunkte** • Explorative Biomarker-Analyse in verbleibenden biologischen Proben, einschließlich (aber nicht beschränkt auf) Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in der Expression und Aktivität NF1 assoziierter Signalwege und MEK-Inhibitionsaktivität sowie spezifische Ribonukleinsäure-Transkripte (Arrays) als Surrogatmarker für die Proteinexpression.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	Es war geplant, ungefähr 20 jugendliche Patienten im Alter von ≥ 12 bis < 18 Jahren mit klinischer Diagnose eines NF1 assoziierten PN einzuschließen, um sicherzustellen, dass 16 auswertbare Teilnehmer die Behandlungsperiode T2 abschließen. Tatsächlich wurden insgesamt 25 Teilnehmer im Alter von 12 bis 17 Jahren eingeschlossen. Davon waren 24 Teilnehmer in die *Safety*-Population einbezogen (definiert als alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten hatten) und 24 Teilnehmer wurden in das PK-Analyseset aufgenommen (definiert als alle Teilnehmer, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten hatten, mindestens eine quantifizierbare Plasmakonzentration nach Gabe aufwiesen und keine wesentlichen Protokollverletzungen hatten, die die PK-Analyse beeinflusst hätten). Ein Teilnehmer bestand das Screening nicht aufgrund von Einschlusskriterium 6 (Teilnehmer mussten eine KOF ≥ 1,3 m² und ≤ 2,5 m² aufweisen); die KOF dieses Teilnehmers wurde mit 1,09 m² gemessen.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Randomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Einarmiges, sequenzielles Design (T1: Einnahme mit Mahlzeit → Washout → T2: Einnahme im nüchternen Zustand ± Verlängerung). Es erfolgte keine Randomisierung oder Verblindung; alle Teilnehmer erhielten Selumetinib.
9	Verblendung	Unverblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit war der einzelne Patient.
11	Statistische Methoden	**Analyse-Populationen** Die PK-Analyse basiert auf dem PK-Analysesatz. Die Plasmakonzentrationen und alle aus den Plasmakonzentrationen abgeleiteten PK-Parameter wurden aufgelistet und zusammengefasst. Die Wirkung der Behandlung auf die PK-Parameter wurde anhand eines statistischen Modells mit gemischten Effekten analysiert. Im Falle einer wichtigen Protokollabweichung oder eines wichtigen Ereignisses wurden die betroffenen PK-Daten aus den Zusammenfassungen und statistischen Analysen ausgeschlossen, aber weiterhin in den Datenauflistungen berücksichtigt. Die Sicherheitsanalysen basieren auf dem Sicherheitsanalysesatz. Kontinuierliche Variablen wurden anhand deskriptiver Statistiken (n, Mittelwert, Standardabweichung (SD), Minimum, Median, Maximum) zusammengefasst. Kategoriale Variablen wurden in Häufigkeitstabellen (Häufigkeit und Anteil) zusammengefasst. Für die Sicherheitsendpunkte waren keine anderen statistischen Analysen als zusammenfassende Statistiken geplant. **Analyse der primären Endpunkte** *PK-Analyse* Die pharmakokinetischen Parameter wurden für Selumetinib und N-Desmethyl-Selumetinib anhand der Plasmakonzentrationen abgeleitet. Die primären pharmakokinetischen Endpunkte waren Selumetinib AUC_{0-12}, steady state in jedem Behandlungszeitraum (T1, T2 und, falls begonnen, T3). Zusammenfassende Statistiken, einschließlich geometrischem Mittelwert (geometrischer Variationskoeffizient (CV) %), arithmetischem Mittelwert (SD) und Median (min, max), werden für jeden Behandlungszeitraum bereitgestellt. Der geometrische Mittelwert wird als Exponentialwert des arithmetischen Mittelwerts berechnet, der anhand logarithmisch transformierter Daten ermittelt wird. Der geometrische CV % wird berechnet als $100 \sqrt{\exp(s^2) - 1}$, wobei s die SD der logarithmisch transformierten Daten ist. Für den Vergleich zwischen den Bedingungen „nicht nüchtern" (T1) und „nüchtern" (T2) wird eine Varianzanalyse (ANOVA) mit gemischten Effekten durchgeführt, wobei der logarithmisch transformierte PK-

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Parameter als Antwortvariable, die Behandlung als fester Effekt und der Teilnehmer als zufälliger Effekt verwendet werden. Die Schätzungen aus der ANOVA mit gemischten Effekten werden zurücktransformiert, um das geometrische mittlere Verhältnis (GMR) der beiden Zeiträume T1/T2 zusammen mit seinem einseitigen 90 %-KI zu erhalten. Wenn T3 durchgeführt wird, wird auch ein Vergleich zwischen T3 und T2 unter Verwendung eines ANOVA-Modells mit gemischten Effekten durchgeführt, wobei die Behandlung als fester Effekt und der Teilnehmer als zufälliger Effekt verwendet werden. Geometrische Mittelwerte und GMR werden angegeben. Da der Zweck des Vergleichs zwischen T3 und T2 darin besteht, die Übereinstimmung der Exposition zu überprüfen, wird ein zweiseitiges 90 %-KI für GMR T3/T2 angegeben. *Sicherheits-Analyse* Der primäre Sicherheitsendpunkt ist die GI-Toxizität, die in allen Studienphasen gemeldet wird. Es werden zusammenfassende Statistiken zur GI-Toxizität für jede Behandlungsphase separat bereitgestellt, die auf gemeldeten zielgerichteten GI-UE basieren, darunter unter anderem Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. Es werden zusammenfassende Statistiken zur Verwendung von GI-Begleitmedikamenten für jede Behandlungsphase separat bereitgestellt, die auf eingenommenen GI-Begleitmedikamenten basieren, darunter unter anderem Medikamente zur Behandlung von Durchfall, Übelkeit und Erbrechen. Alle unerwünschten Ereignisse werden während der Behandlung und bis zu 30 Tage (+ sieben Tage) nach der letzten Dosis von Selumetinib bewertet und nachverfolgt. Ein während der Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis ist definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments im jeweiligen Behandlungszeitraum auftritt oder sich verschlimmert. Unerwünschte Ereignisse werden anhand des Startdatums/der Startzeit wie folgt einem Behandlungszeitraum zugeordnet: • Screening: alle unerwünschten Ereignisse mit Startdatum/Startzeit vor der Dosierung in T1. Behandlungszeitraum 1: unerwünschte Ereignisse mit Startdatum/Startzeit zum Zeitpunkt der Dosierung in T1 oder danach bis zum Zeitpunkt der Dosierung in T2. Behandlungszeitraum 2: UE mit Startdatum/-zeitpunkt zum Zeitpunkt der Verabreichung in T2 oder danach bis zum Zeitpunkt der Verabreichung in T3 (falls T3 stattfindet) oder bis zu 30 Tage (+ 7 Tage) nach der letzten Dosis, wenn T3 nicht stattfindet. Behandlungszeitraum 3: AE mit Beginn zum Zeitpunkt der Verabreichung in T3 oder danach bis 30 Tage nach der letzten Dosis. *Andere Sicherheits-Endpunkte* Die folgenden Sicherheitsdaten werden aufgelistet und

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		zusammengefasst: • Unerwünschte Ereignisse gemäß CTCAE Version 5.0. • Klinische Chemie, Hämatologie und Urinanalyse. • Vitalparameter, körperliche Untersuchung, Körpergewicht. • Elektrokardiogramm und ECHO/Herz-MRT. • Ophthalmologische Untersuchung. • Stuhlgang basierend auf dem vom Teilnehmer ausgefüllten mBSFS-C. • Übelkeit und Erbrechen basierend auf den vom Teilnehmer ausgefüllten Skalen für Übelkeit und Erbrechen aus der Nausea and Vomiting Symptom Rating Scale (angepasst von der Children's Cancer and Leukaemia Group). • Leistungsstatus. • Verwendung von GI-Begleitmedikamenten. Alle unerwünschten Ereignisse werden unter Verwendung des MedDRA-Vokabulars kodiert und nach Behandlungszeitraum insgesamt zusammengefasst, einschließlich Tabellen nach Kausalität und Schweregrad. Alle Tabellen werden nach Systemorganklassen und PT dargestellt. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führen, werden separat aufgeführt. Für andere Sicherheitsbewertungen (Laboruntersuchung, Vitalzeichen, körperliche Untersuchung, EKG, ECHO oder Herz-MRT, ophthalmologische Untersuchung, GI-Toxizitäts-Tagebuch) werden zusammenfassende Statistiken nach Zeitraum und Besuch bereitgestellt, soweit dies angemessen ist. Kontinuierliche Variablen werden nach Anzahl, Mittelwert, SD, Minimum, Median und Maximum zusammengefasst. Kategoriale Variablen werden in Häufigkeitstabellen (Häufigkeit und Anteil) zusammengefasst. Für die Sicherheitsendpunkte sind nur deskriptive Statistiken vorgesehen. **Analyse der sekundären Endpunkte** *PK-Analyse* Sekundäre PK-Parameter umfassen Folgendes (sofern angemessen und die Daten dies zulassen): • AUC_{last}, C_{max}, t_{max} und t_{last} (Selumetinib und N-Desmethyl-Selumetinib) • Scheinbare Gesamtclearance des Arzneimittels aus dem Plasma im Steady State (CLSS/F) und Scheinbares Verteilungsvolumen im Steady State nach nicht-intravenöser Verabreichung (VSS/F) (nur Selumetinib) Zusammenfassende Statistiken, einschließlich geometrischem Mittelwert (geometrischer CV %), arithmetischem Mittelwert (SD) und Median (min, max), werden für AUC_{last} und C_{max} nach Analyten und Zeiträumen bereitgestellt. Für t_{max}, t_{last}, CLSS/F und VSS/F werden nur das arithmetische Mittel (SD) und der

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Median (min, max) angegeben. Die Parameter AUC_{last}, C_{max} und t_{max} beider Analyten (Selumetinib und N-Desmethyl-Selumetinib) werden unter Verwendung desselben ANOVA-Modells mit gemischten Effekten analysiert wie in der Primäranalyse für AUC_{0-12}, SS. Der GMR T1/T2 und der GMR T3/T2 werden zusammen mit 90 %-KI (einseitig für GMR T1/T2, zweiseitig für GMR T3/T2) angegeben. Der Parameter t_{max} wird auf ähnliche Weise analysiert, jedoch wird die Modelltauglichkeit überprüft. Ist diese nicht gegeben, werden nichtparametrische Methoden verwendet. Die Selumetinib- und N-Desmethyl-Selumetinib-Konzentrationen im Plasma und die PK-Parameter werden nach Zeitraum und Probenahmezeitpunkt aufgelistet und zusammengefasst. Die Anzahl der nicht fehlenden Werte, die Anzahl unterhalb der Untergrenze der Quantifizierbarkeit (LLOQ), der geometrische Mittelwert (geometrischer CV %), der arithmetische Mittelwert (SD) und der Median (min, max) werden angegeben. Bei der Berechnung der zusammenfassenden Statistik werden alle Werte unterhalb der LLOQ durch die LLOQ multipliziert mit 0,5 ersetzt. Das geometrische Mittel (± geometrische SD) der Plasmakonzentration im Vergleich zur nominalen Probenahmezeit wird in einer linearen und halblogarithmischen Skala dargestellt, wobei alle Behandlungen (Zeiträume) in derselben Abbildung überlagert und für jeden Analyten separat dargestellt werden. **Analyse der explorativen Endpunkte** Es können explorative Analysen durchgeführt werden, um den Zusammenhang zwischen Expositions- oder PK-Parametern und Sicherheits- und/oder Wirksamkeitsendpunkten, populations- und/oder physiologisch basierten PK-Modellierungen und -Simulationen sowie den pharmazeutischen Eigenschaften des pharmazeutischen Wirkstoffs und/oder der Formulierung zu untersuchen.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
	Ergebnisse	
12	Patientinnen und Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist als Diagramm in Abbildung 4-144 (DCO1 vom 24. April 2023) im Anschluss an die Tabelle dargestellt.
13	Rekrutierung	Die Studie wurde an neun Standorten in vier Ländern durchgeführt (Polen, Russland, Spanien, USA). Der erste Patient wurde am 21. Juli 2021 eingeschlossen, die letzte Visite fand am 24. April 2023 statt.
14	Deskriptive Daten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	Insgesamt wurden 25 Patienten in die Studie eingeschlossen, 24 Patienten erhielten eine Behandlung und schlossen T1 ab. 23 Patienten schlossen T2 ab, da ein Patient vorzeitig in die Verlängerungsphase wechselte. Zum finalen Datenschnitt befanden sich 24 Patienten in der T2-Verängerungsphase.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die vorliegende Studie ist eine nicht randomisierte, offen geführte und einarmige Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten	24 Patienten erhielten Selumetinib und wurden in die *Safety*-Population und PK-Analyse-Set eingeschlossen.
a: nach TREND 2004. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

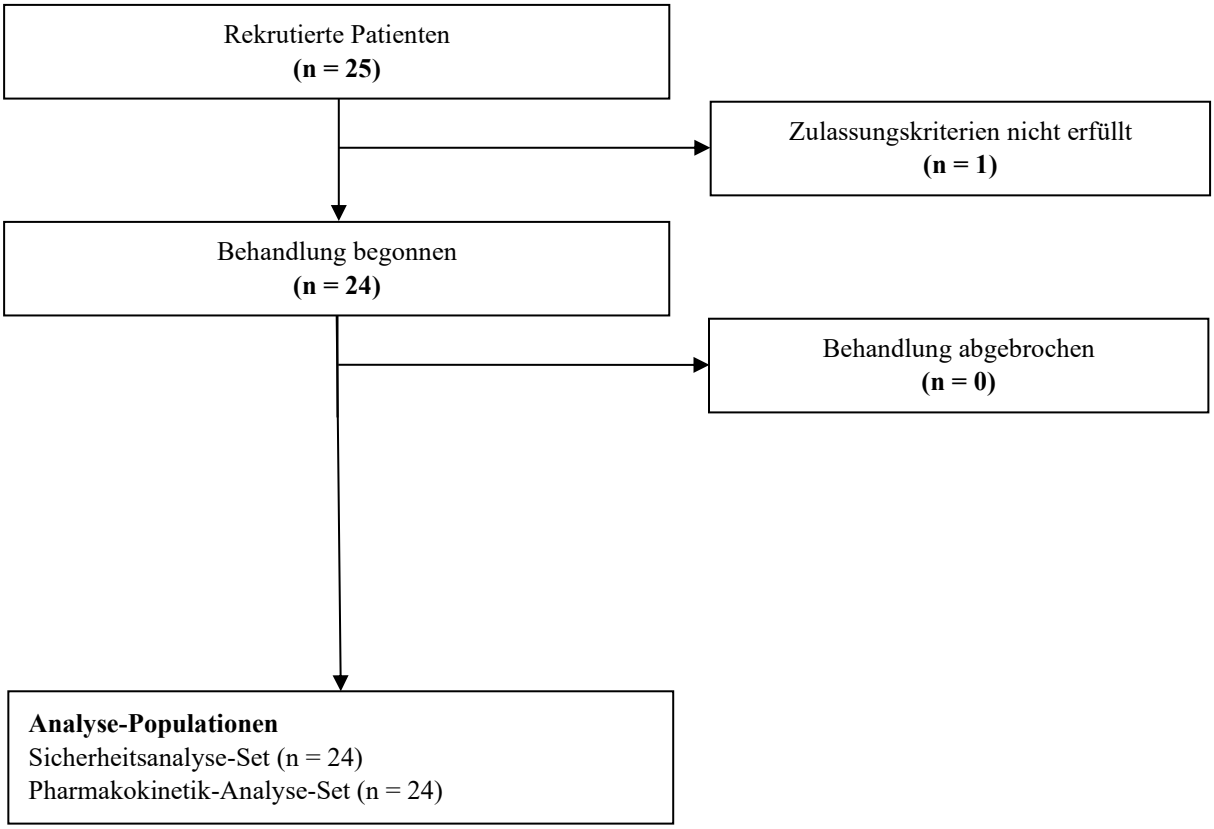


Abbildung 4-144: Patientenfluss zur Studie **D1346C00015** – DCO1

Tabelle 4-237 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **SPRINKLE**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	Die Studie **D1346C00004 (SPRINKLE)** ist eine einarmige, offene Phase-I/II-Studie zur Festlegung des Dosierungsschemas und Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik (PK) des Selumetinib Granulats bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 7 Jahren mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN). Die Studie umfasste drei Kohorten: • Globale Kohorte 1 (≥ 4 Jahre bis < 7 Jahre) • Globale Kohorte 2 (≥ 1 Jahr bis < 4 Jahre) • Japanische Kohorte (≥ 1 Jahr bis < 7 Jahre) **Hintergrund** Aktuell ist Selumetinib als Kapsel verfügbar. Für Kinder mit einer Körperoberfläche (KOF) von < 0,55 m² und für Kleinkinder mit möglichen Schluckbeschwerden ist diese Darreichungsform jedoch möglicherweise ungeeignet. Vor diesem Hintergrund wurde ein altersgerechtes Granulat entwickelt, dass den therapeutischen Bedarf dieser Patientengruppe adressiert. **Relevante Protokolländerungen** <u>Protokolländerung 1.0 – 18. März 2022</u> • Überarbeitung, um Informationen zur Einbeziehung von Teilnehmern in Japan (japanische Kohorte) aufzunehmen. Dies umfasste Hintergrundinformationen zur japanischen Kohorte, die geplante Teilnehmerzahl, sowie die Klarstellung, dass die PK-Daten dieser Kohorte separat von den PK-Daten der globalen Kohorten ausgewertet werden. Zudem wurden die drei geplanten Analysezeitpunkte im Hinblick auf die globale und die japanische Kohorte präzisiert. Abschließend wurde klargestellt, dass die japanische Kohorte nicht in die Dosisfindungsphase einbezogen wird. • Bewertungen sollten am siebten Tag nach der Umstellung der Teilnehmer auf die Kapsel vorgenommen werden. Ergänzung eines Textes, der besagt, dass bei der Umstellung der Teilnehmer vom Granulat auf die Kapsel die PK-Probenahme am siebten Tag (Zeitraum vierter Tag bis 14. Tag) und zu den entsprechenden Zeitpunkten erfolgen sollte. • QT-Intervall, korrigiert nach Bazett (QTcB) wurde in QT-Intervall, korrigiert nach Fridericia (QTcF) geändert. „Korrigiertes QT“ wurde in QTcF geändert und es wurde präzisiert, dass, wenn Teilnehmer bei der Voruntersuchung (d. h. vor dieser Änderung) unter Verwendung von QTcB in die Studie aufgenommen wurden, sowohl QTcB als auch

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		QTcF zu allen Zeitpunkten während der gesamten Studie erfasst werden mussten. <u>Protokolländerung 2.0 – 30. November 2022</u> • Aufnahme eines neuen explorativen Ziels, um die Biomarker-Analyse von verbleibenden PK- oder PD-Proben zu ermöglichen. • Zusätzlicher Text für den Zugang zu Selumetinib nach der Studie hinzugefügt. • Text überarbeitet, um zu verdeutlichen, dass eine Visite zum Ende der Studie für Teilnehmer durchgeführt wird, die die Studienintervention, statt die Selumetinib-Behandlung dauerhaft abbrechen. • Entfernung des Textes, der besagt mindestens 5 Proben während eines 8-Stunden-Zeitraums nach der ersten Dosis genommen werden. • Neuer Standardtext wurde hinzugefügt, um das Studienende gemäß den regulatorischen Anforderungen der EU und FDA zu definieren. Die Definition des Studienendes für einzelne Teilnehmer wurde hinzugefügt. • Klarstellung, dass Teilnehmer mit bekanntem Glaukom, das klinisch schmerzfrei ist, keine klinisch bedeutsame Sehbeeinträchtigung aufweist und einen erhöhten Augeninnendruck hat, zugelassen werden können. Teilnehmer mit anderen signifikanten Auffälligkeiten bei der ophthalmologischen Untersuchung sollten auf potenzielle Eignung überprüft werden. • Aktualisierung der Liste von zu vermeidenden Früchten und Säften. • Klarstellung, wie das Dosierungsschema angepasst werden soll und wann es nicht angepasst werden muss. • Neuer Text hinzugefügt, um die Definition eines für die Auswertung der Sicherheit geeigneten Teilnehmers in der Dosisfindungsphase klarzustellen. • Neue Unterabschnitte hinzugefügt, um zusätzliche Informationen zu Medikationsfehlern und Arzneimittelmissbrauch zu liefern. • Aufnahme eines Textes, der besagt, dass verbleibende ungenutzte PK- oder PD-Proben für explorative Biomarker-Analysen und zukünftige Forschung verwendet werden können. • Die maximale Lagerzeit biologischer Proben wurde auf maximal 15 Jahre ab dem Datum der Ausgabe des klinischen Studienberichts aktualisiert, in Übereinstimmung mit der Einverständniserklärung und lokalen Anforderungen. • Verdeutlichung, dass in dieser Studie keine zusätzliche Biomarker-Probenentnahme stattfindet.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Neue Informationen hinzugefügt, um die Biomarker-Analyse von verbleibenden PK- oder PD-Proben zu ermöglichen. • Aktualisierung des Standardtextes, um Details der zu befolgenden Richtlinien einzuschließen. • Neuer Unterabschnitt zu „Regulatory Reporting Requirements for Serious Breaches" hinzugefügt. • Aufzählungspunkt hinzugefügt, um zu bestätigen, dass AstraZeneca oder ein Beauftragter für die medizinische Überwachung während der gesamten Studiendurchführung verantwortlich ist. • Falsche Dosierung (größer als ± 10 %) wurde als Beispiel hinzugefügt für ein nicht wie angegeben verabreichtes Medikament. • Fußnote hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass es Literaturbelege dafür gibt, dass Cannabidiol eine moderate CYP2C19-Hemmung bei Dosen von 750 mg zweimal täglich für 7 Tage verursacht. Es gibt keine Daten darüber, bei welcher Dosis Cannabidiol zu einem moderaten Inhibitor wird oder ob niedrigere Dosen von Cannabidiol eine CYP2C19-Hemmung verursachen. • Geringfügige redaktionelle Änderungen an Formulierung und Formatierung. <u>Protokolländerung 3.0 – 14. Februar 2023</u> • Änderung der Definition eines für die Auswertung geeigneten Patienten (sowohl für Stichprobengröße als auch SRC). • Fußnote z hinzugefügt: „Die Einverständniserklärung kann ab Tag -42 eingeholt werden. Alle Screening-Untersuchungen müssen innerhalb von 28 Tagen vor der Dosierung durchgeführt werden." • Aktualisierte Formulierung des Flussdiagramms bezüglich der Dosisfindungsphase. • Text von 3 Teilnehmern zu Dosierung bei 3 auswertbaren Teilnehmern in Kohorte 1 korrigiert. • Klarstellung und Textüberarbeitung bezüglich des nicht erfolgreich durchlaufenen Screening-Verfahrens • Klarstellung, dass das SRC nach 3 auswertbaren Teilnehmern (maximal 4) statt nach 3 auswertbaren Teilnehmern stattfindet. Klarstellung, dass wenn ein Patient als nicht auswertbar eingestuft wird, zusätzliche Teilnehmer eine Dosierung erhalten, um sicherzustellen, dass mindestens 3 auswertbare Teilnehmer vorhanden sind. Klargestellt, dass während das SRC tagt, die „Dosierung" zusätzlicher Teilnehmer pausiert wird anstatt der „Rekrutierung". • Text hinzugefügt: „Die Einverständniserklärung kann innerhalb von 42 Tagen des Dosierungsfensters

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		unterzeichnet werden, wenn dies für das Studienzentrum und die Familien praktischer ist.“ • Tippfehler korrigiert <u>Protokolländerung 4.0 – 15. März 2024</u> • Abschnitt 8.1 und Appendix A 5 hinzugefügt, auch wenn diese ohne Inhalt sind, um der neuesten Protokollvorlage zu entsprechen • Formulierung bezüglich Sicherheitsmeldeanforderungen hinzugefügt. • Änderung von „Wenn während der Studie ein Ereignis von Medikationsfehler oder Arzneimittelmissbrauch auftritt, informiert der Prüfarzt oder anderes Personal des Studienzentrums die entsprechenden AstraZeneca-Vertreter innerhalb eines Tages.“ zu „Wenn während der Studie ein Ereignis von Medikationsfehler oder Arzneimittel-missbrauch auftritt, informiert der Prüfarzt oder anderes Personal des Studienzentrums die entsprechenden AstraZeneca-Vertreter innerhalb eines Kalendertages.“ • Abschnitt bezüglich „Regulatorische Meldeanforderungen für schwerwiegende Verstöße“ aktualisiert. • Zwei Aufzählungspunkte hinzugefügt: Der gesetzlich bevollmächtigte Vertreter des Teilnehmers (Elternteil oder Vormund) und der Teilnehmer (falls nach lokalen Vorschriften als angemessen erachtet) müssen darüber informiert werden, dass Daten nur für die Geschäftsbedürfnisse erhoben werden. Wir werden nur die minimale Menge an personenbezogenen Daten erheben und verwenden, um unsere Geschäftstätigkeiten zu unterstützen, und werden personenbezogene Daten niemandem (einschließlich internem Personal) zur Verfügung stellen, der nicht autorisiert ist oder keinen geschäftlichen Bedarf hat, die Informationen zu kennen. Der gesetzlich bevollmächtigte Vertreter des Teilnehmers (Elternteil oder Vormund) und der Teilnehmer (falls nach lokalen Vorschriften als angemessen erachtet) müssen darüber informiert werden, dass ihre Daten in einigen Fällen pseudonymisiert werden können. Die Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) definiert Pseudonymisierung als die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass die personenbezogenen Daten ohne Verwendung zusätzlicher Informationen nicht mehr einer spezifischen Person zugeordnet werden können, vorausgesetzt, dass solche zusätzlichen Informationen getrennt aufbewahrt und durch technische und organisatorische Maßnahmen geschützt werden, um sicherzustellen, dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugeordnet werden.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Unterabschnitt bezüglich „Verletzungen des Schutzes personenbezogener Daten" hinzugefügt“. • Appendices A 6, A 7, B 4 und G angepasst und hinzugefügt, um den Veränderungen in Zusammenhang mit EU CTR zu entsprechen. • Aktualisierung des Appendix M, um die Veränderungen des Amendment 3.0 hinzuzunehmen.
-	**Methoden**	
3	Patientinnen und Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Stichprobenmethode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	**Einschlusskriterien** Die Patienten wurden an 16 Standorten in sieben Ländern (Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Russische Föderation, Spanien und USA) in die Studie eingeschlossen. Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt waren: *Alter* 13) Männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 7 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den gesetzlichen Bevollmächtigten (Eltern oder Erziehungsberechtigte). *Patienten und Krankheitsmerkmale* 14) Alle Patienten mussten eine NF1-Diagnose mit symptomatischen, inoperablen PN aufweisen, für welche folgende Kriterien galten: a) Patienten mussten PN und mindestens ein weiteres diagnostisches Kriterium für NF1 aufweisen: • Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken (mit einem Durchmesser von > 5 mm bei präpubertären Patienten und > 15 mm bei postpubertären Patienten) • Freckling in der Achsel- oder Leistengegend • Optikusgliom • Zwei oder mehr Lisch-Knötchen, die durch Spaltlampenuntersuchung identifiziert wurden, oder zwei oder mehr choroidale Anomalien, die als helle, fleckige Knötchen definiert wurden und durch optische Kohärenztomographie/Nah-Infrarot-Reflexionsbildgebung dargestellt wurden • Eine ausgeprägte Knochenläsion, z. B. Keilbeinflügeldysplasie, anterolaterale Verbiegung der Tibia oder Pseudarthrose eines langen Röhrenknochens (Hinweis: Keilbeinflügeldysplasie war kein separates Kriterium im Falle eines ipsilateralen orbitären PN der Augenhöhle) • Eine heterozygote pathogene NF1-Variante mit einer varianten Allelfraktion von 50 % in scheinbar normalem Gewebe z. B. weißen Blutkörperchen • Ein Elternteil mit NF1, das die oben genannten diagnostischen Kriterien erfüllte

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		b) Ein PN war definiert als ein Neurofibrom, das entlang der Länge eines Nervs gewachsen war und mehrere Faszikel und Verzweigungen betreffen konnte. Ein spinales PN betraf zwei oder mehr Ebenen mit Verbindung zwischen den Ebenen oder erstreckte sich seitlich entlang des Nervs. Eine histologische Bestätigung des PN war bei übereinstimmenden klinischen und radiografischen Befunden nicht erforderlich, sollte aber in Betracht gezogen werden, wenn klinisch der Verdacht auf eine maligne Entartung eines PN vorlag. c) Inoperabel wurde definiert als ein PN, das nicht vollständig chirurgisch entfernt werden konnte, ohne dass das Risiko einer erheblichen Morbidität bestand, weil es lebenswichtige Strukturen umschloss oder sich in deren Nähe befand, invasiv war oder eine hohe Vaskularität aufwies; oder ein inakzeptables Risiko durch die Allgemeinanästhesie nach Einschätzung des Prüfarztes bestand. d) Symptomatisch wurde definiert als das Auftreten klinisch signifikanter Symptome oder Komplikationen, die gemäß Prüfarzt durch PN verursacht wurden; zu den Symptomen konnten unter anderem Schmerzen, motorische Störungen und Entstellungen gehören (Beispiele für Komplikationen waren PN, welche die Luftröhre verdrängten, oder PN, die eine Blasenobstruktion und Hydronephrose verursachten). 15) Patienten mussten mindestens ein messbares PN haben, definiert als ein in einer Dimension gemessenes PN von mindestens 3 cm, das auf mindestens drei Bildgebungsschichten zu sehen war und eine gut definierte Kontur aufwies. Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion eines PN unterzogen hatten, waren teilnahmeberechtigt, sofern das PN unvollständig reseziert wurde und messbar war. Das Ziel-PN wurde als das klinisch relevanteste PN definiert, das symptomatisch, inoperabel und einer volumetrischen MRT-Analyse zugänglich sein musste. 16) Performance Status: Patienten mussten einen Lansky Performance Status von ≥ 70 aufweisen; Patienten, die an einen Rollstuhl gebunden waren oder mit eingeschränkter Mobilität, oder welche eine mechanische Atemunterstützung benötigten (z. B. ein Atemwegs-PN, das eine Tracheotomie oder einen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck erforderten), mussten eine Lansky Performance Status von ≥ 40 aufweisen. 17) Patienten mussten eine KOF ≥ 0,4 und ≤ 1,09 m^2 bei Studienbeginn aufweisen (Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung).

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Einwilligung 18) Von einem gesetzlichen Bevollmächtigten (Eltern oder Erziehungsberechtigte) des Patienten unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung sowie das pädiatrische Einwilligungsformular. **Ausschlusskriterien** Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: 19) Patienten, die ein bestätigtes oder vermutetes malignes Gliom oder einen malignen peripheren Nervenscheidentumor aufwiesen. Patienten, die ein niedriggradiges Gliom (einschließlich Optikusgliom) aufwiesen, die keine systemische Therapie benötigten, waren teilnahmeberechtigt. 20) Eine vorherige maligne Erkrankung stellte einen Ausschlussgrund dar, ausgenommen waren jedoch solche malignen Erkrankungen, die mit kurativer Absicht behandelt wurden, bei denen seit ≥ 2 Jahren vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienintervention keine aktive Erkrankung mehr nachgewiesen wurde und bei denen zudem nur ein geringes potenzielles Rezidivrisiko bestand. 21) Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen, Unfähigkeit das formulierte Produkt zu schlucken, oder eine vorangegangene signifikante Darmresektion, die eine angemessene Absorption, Verteilung, Metabolisierung oder Ausscheidung von Selumetinib verhindert hätte. 22) Eine lebensbedrohliche Krankheit, ein medizinischer Zustand, eine Funktionsstörung eines Organsystems oder ein Laborbefund, die/der nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten gefährdet, die Absorption oder den Metabolismus von Selumetinib beeinträchtigt oder die Ergebnisse der Studie in unangemessener Weise gefährdet hätte. 23) Patienten, die klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen, die wie folgt definiert waren: • Bekannte vererbte Coronarerkrankung • Vorgeschichte einer Angina pectoris oder eines akuten Koronarsyndroms • Symptomatische Herzinsuffizienz (New York Heart Association) Klasse II bis IV) • Frühere oder aktuelle Kardiomyopathie • Schwere Herzklappenerkrankung • Aktuelles oder früheres Vorhofflimmern • Ausgangswert der linksventrikulären Ejektionsfraktion unter dem unteren Grenzwert des Referenzbereichs oder < 55 %, gemessen mittels Echokardiogramm (ECHO). • QTcF > 450 ms

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Blutdruck > 95 % Perzentil für Alter, Größe und Geschlecht. 24) Alle Anzeichen von Erkrankungen (z. B. schwere oder unkontrollierte systemische Erkrankungen, bekannte mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung, aktive Infektionen, aktive Blutungen oder Nierentransplantation), einschließlich Patienten mit Hepatitis B, Hepatitis C oder mit dem Humanen Immundefizienz-Virus, die nach Ansicht des Prüfarztes eine Teilnahme an der Studie ausschlossen. 25) Leberfunktionstests: • Gesamtbilirubin > 1,5 × Upper limit of normal (ULN) für das Alter, mit Ausnahme derjenigen Patienten mit Gilbert-Syndrom (≥ 3 × ULN) • Aspartate aminotransferase/Alanine aminotransferase > 2 × ULN 26) Nierenfunktion: • Kreatinin-Clearance oder Radioisotope glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m^2 • Serumkreatinin-Wert > 0,8 mg/dl (für Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 4 Jahren) oder > 1,0 mg/dl (für Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren) 27) Patienten, die eine der folgenden ophthalmologischen Befunde/Erkrankungen aufwiesen: • Aktuelle oder frühere Retinale Pigmentendothelablösung/Zentrale seröse Retinopathie oder Retinale Venenverschlusserkrankung • Augeninnendruck > 21 mmHg (oder ULN angepasst an Alter) oder unkontrolliertes Glaukom (unabhängig vom intraokularen Druck (IOD)); Patienten mit bekanntem Glaukom und erhöhtem IOD, die klinisch schmerzfrei waren und die kein klinisch bedeutendes Sehvermögen hatten (nur Lichtwahrnehmung oder keine Lichtwahrnehmung), konnten aufgenommen werden. • Patienten, die andere signifikante Anomalien bei der augenärztlichen Untersuchung aufwiesen, wurden auf ihre Eignung für die Studie überprüft • Ophthalmologische Befunde, die auf ein langjähriges Gliom der Sehnervenbahn zurückzuführen waren (z. B. Sehverlust, Blässe des Sehnervs oder Strabismus) oder ein langjährig bestehendes orbito-temporales PN (z. B. Sehverlust, Strabismus) wurden NICHT als signifikante Abnormität für die Zwecke der Studie gesehen 28) Ungelöste chronische Toxizität mit einem Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 2 von einer früheren NF1-PN-Therapie (außer Haarveränderungen wie Alopezie oder Haaraufhellung) 29) Patienten, die zuvor mit einem Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kinasen (engl. mitogen activated protein

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		kinase kinase, MEK) -Inhibitor (einschließlich Selumetinib) behandelt wurden und bei denen die Krankheit fortgeschritten war oder die aufgrund einer Toxizität entweder die Behandlung abgebrochen hatten und/oder eine Dosisreduktion benötigten 30) Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienintervention, mit Ausnahme der chirurgischen Anlage eines Gefäßzugangs; Größere chirurgische Eingriffe, die während der Behandlungszeit geplant waren 31) Eine unzureichende hämatologische Funktion, welche wie folgt definiert war: • Absolute Neutrophilenzahl < 1500/µl • Hämoglobin < 9 g/dl • Thrombozyten < 100.000/µl • Eine Transfusion (von Erythrozyten oder anderen Blutprodukten) innerhalb von 28 Tagen vor Studieneintritt erhalten haben (Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung) 32) Patienten, die ein Prüfpräparat oder eine andere systemische NF1-PN-Target-Behandlung (einschließlich MEK-Inhibitor) erhalten hatten oder erhalten sollten, wenn diese innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienintervention oder innerhalb eines Zeitraums, in dem das Prüfpräparat oder die systemische PN-Target-Behandlung noch nicht aus dem Körper ausgeschieden worden war (z. B. innerhalb eines Zeitraums von fünf „Halbwertszeiten“), je nachdem, was länger andauerte 33) Patienten, die in den letzten sechs Wochen vor Beginn der Studienintervention eine Strahlentherapie oder eine vorherige Strahlentherapie erhalten hatten, die auf die Ziel- oder eine Nicht-Ziel-PN gerichtet war 34) Patienten, die in den letzten sieben Tagen vor Studienbeginn Wachstumsfaktoren erhalten hatten (Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung) 35) Patienten, die pflanzliche Präparate oder Medikamente einnahmen, die als starke oder mäßige Inhibitoren der cytochrome P450 (CYP)3A4- und CYP2C19-Enzyme oder als Induktoren des CYP3A4-Enzyms bekannt waren, es sei denn, diese Produkte wurden mindestens 14 Tage oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger andauerte) vor der ersten Dosis der Studienmedikation sicher abgesetzt 36) Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat, das in den letzten 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienintervention verabreicht wurde 37) Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegen Selumetinib oder einem Hilfsstoff in der Selumetinib Formulierung oder allergische Reaktionen in der Vorgeschichte, die auf

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Verbindungen mit ähnlicher chemischer oder biologischer Zusammensetzung wie Selumetinib zurückzuführen waren
38) Unfähigkeit, sich einer Magnetresonanztomographie (MRT) zu unterziehen und/oder Kontraindikation für MRT-Untersuchungen. Prothesen oder orthopädische oder zahnmedizinische Zahnspangen, die die volumetrische Analyse der Ziel-PN im MRT beeinträchtigt hätten
39) Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie
40) Nach Einschätzung des Prüfarztes war eine Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn anzunehmen war, dass der Patient die Verfahren, Einschränkungen und Anforderungen der Studie nicht einhalten konnte.
41) Vorherige Behandlung in der vorliegenden Studie</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)</td><td>Art und Dosierung der Intervention
Das Dosierungsschema für das Granulat ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Es wurde, während der Dosisfindungsphase der Studie festgelegt und entspricht dem ursprünglich vorgeschlagenen Dosierungsschema.
<table>
<tr><th>KOF (m^2)</th><th>Granulatdosierung (BID im Abstand von ca. 12 Stunden)</th><th>Dosierung (mg/m^2)</th></tr>
<tr><td>0,40 – 0,49</td><td>10 mg</td><td>20,4 – 25,0</td></tr>
<tr><td>0,50 – 0,59</td><td>12,5 mg</td><td>21,2 – 25,0</td></tr>
<tr><td>0,60 – 0,69</td><td>15 mg</td><td>21,7 – 25,0</td></tr>
<tr><td>0,70 – 0,89</td><td>20 mg</td><td>22,5 – 28,9</td></tr>
<tr><td>0,90 – 1,09</td><td>25 mg</td><td>22,9 – 27,8</td></tr>
<tr><td>1,10 – 1,29[a]</td><td>30 mg</td><td>23,3 – 27,3</td></tr>
<tr><td colspan="3">BID: Zweimal täglich
a: In dem seltenen Fall, dass ein Patient nicht auf die Kapsel umsteigen kann, wenn er eine KOF zwischen 1,10 m^2 und 1,29 m^2 erreicht hat, konnte der Patient weiterhin das Granulat gemäß dem Kapsel-Dosierungsschema erhalten.</td></tr>
</table>
Alle Patienten mussten mindestens drei Behandlungszyklen mit dem Granulat abschließen. Patienten, die eine KOF zwischen 1,10 m^2 und 1,29 m^2 erreichten und mindestens drei Behandlungszyklen mit dem Granulat abgeschlossen hatten, wurde geraten, auf die Kapsel umzusteigen, sofern dies möglich war. Das Dosierungsschema für die Kapsel ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.
<table>
<tr><th>KOF (m^2)</th><th>Kapseldosierung (zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden)</th><th>Dosierung (mg/m^2)</th></tr>
<tr><td>1,1 – 1,29</td><td>30 mg</td><td>23,3 – 27,3</td></tr>
<tr><td>1,3 – 1,49</td><td>35 mg</td><td>23,5 – 26,9</td></tr>
<tr><td>1,5 – 1,69</td><td>40 mg</td><td>23,7 – 26,7</td></tr>
<tr><td>1,7 – 1,89</td><td>45 mg</td><td>23,8 – 26,5</td></tr>
<tr><td>≥ 1,90</td><td>50 mg</td><td>20,0 – 26,5</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Behandlungsdauer Die Patienten erhielten Selumetinib für 25 Zyklen (oder bis sie die Abbruchkriterien erfüllten).
5	Studienziel	**Primäre Studienziele** • Bestimmung der PK von Selumetinib nach der Verabreichung des Granulats • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit des Granulats **Sekundäre Studienziele** • Beurteilung der Schmackhaftigkeit des Granulats • Weitere Bewertung der PK von Selumetinib und dem N-Desmethyl-Selumetinib-Metaboliten nach Verabreichung des Granulats • Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung der objektiven Ansprechrate (engl. Objective Response Rate, ORR) gemäß einer unabhängigen zentralen Überprüfung (engl. Independent Central Review, ICR) nach Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)-Kriterien **Explorative Studienziele** • Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung der Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response, DOR), des progressionsfreien Überlebens (engl. Progression Free Survival, PFS), der Zeit bis zur Progression (engl. Time to Progression, TTP) und der Zeit bis zum Ansprechen (engl. Time to Response, TTR) gemäß ICR nach REiNS-Kriterien • Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (engl. Health-Related Quality of Life, HRQoL) • Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung von Schmerzen und Schmerzmittelgebrauch • Bewertung der Sicherheit des Granulats durch Beurteilung der neurologischen Entwicklung • Bewertung der pharmakodynamischen Wirkung von Selumetinib in den mononukleären Zellen des peripheren Blutes (engl. peripheral blood mononuclear cells, PBMC). • Bestimmung der PK von Selumetinib und N-Desmethyl-Selumetinib nach Verabreichung der Selumetinib Kapsel • Populations-PK- und PK/Pharmakodynamik-Analysen wurden durchgeführt, um die Expositions-Wirkungs-Beziehung von Selumetinib in Bezug auf Sicherheit, Biomarker und Wirksamkeit zu untersuchen. • Untersuchung potenzieller Biomarker in verbleibenden PK- oder Phamakodynamik-Proben, die das Fortschreiten der Neurofibromatose und inoperablen PN (und damit verbundenen klinischen Merkmalen) beeinflussen können, und/oder Identifizierung von Patienten, die wahrscheinlich

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		auf Selumetinib ansprechen oder Surrogatmarker für das Ansprechen sein könnten.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Zielsetzung** *Primäre Studienziele* • Bestimmung der PK von Selumetinib nach der Verabreichung des Granulats: o Area Under the Curve von Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt nach 12 Stunden (AUC_{0-12}) von Selumetinib nach Verabreichung einer Einzeldosis • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit des Granulats: o Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit in Bezug auf unerwünschte Ereignisse (UE), Laboruntersuchungen zur klinischen Sicherheit (klinische Chemie, Hämatologie, Urinanalyse), körperliche Untersuchung, Gewicht, Vitalparameter, Elektrokardiogramm, ECHO, ophthalmologische Untersuchung, MRT/Röntgen des Knies (oder des Handgelenks) und Performance Status o Bewertungen im Zusammenhang mit UE umfassen das Auftreten bzw. die Häufigkeit, den Zusammenhang mit der Studienintervention, den CTCAE Grad, die Schwere, den Tod, UE, die zum Abbruch der Studienintervention führen, und UE von besonderem Interesse *Sekundäre Studienziele* • Beurteilung der Schmackhaftigkeit des Granulats: o Schmackhaftigkeit anhand der von den Eltern angegebenen Bewertung zur Schmackhaftigkeit • Weitere Bewertung der PK von Selumetinib und dem N-Desmethyl-Selumetinib-Metaboliten nach Verabreichung des Granulats: o Plasmakonzentrationen und PK-Parameter von Selumetinib, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: ▪ AUC_{0-12} abgeleitet nach Verabreichung mehrerer Dosen ▪ Maximale Plasmakonzentration (engl. Maximum Peak Plasma Concentration, C_{max}), AUC_{0-6}, AUC_{last}, apparente Gesamtclearance (engl. Apparent Total Clearance of the Drug from Plasma, CL/F), Zeit bis zur maximalen Konzentration (engl. Time to Maximum Concentration, t_{max}), Zeit bis zur letzten messbaren Konzentration (engl. Time to Last Measureable Concentration, t_{last}) abgeleitet nach Verabreichung einer Einzeldosis und mehrerer Dosen ▪ AUC_{0-24}, apparentes Verteilungsvolumen nach nicht-intravenöser Gabe (engl. Apparent Volume of Distribution After Non-Intravenous Administration, Vz/F) und

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Eliminationshalbwertszeit ($t_{½\lambda z}$) nach Verabreichung einer Einzeldosis ▪ Relative Accumulation Ratio (Rac) C_{max}, Rac AUC_{0-12} und apparentes Verteilungsvolumen im Steady State nach nicht-intravenöser Gabe (engl. Apparent Volume of Distribution at Steady State After Non-Intravenous Administration, Vss/F) abgeleitet nach Verabreichung mehrerer Dosen o Plasmakonzentrationen und PK-Parameter von N-Desmethyl-Selumetinib, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: ▪ C_{max}, AUC_{0-6}, AUC_{0-12}, AUC_{last}, t_{max}, t_{last} abgeleitet nach Verabreichung einer Einzeldosis und mehrerer Dosen ▪ Rac C_{max} und Rac AUC_{0-12} abgeleitet nach Verabreichung mehrerer Dosen ▪ Verhältnis von Ausgangssubstanz zu Metaboliten für AUC_{0-6}, AUC_{0-12}, und AUC_{0-24} (nur Einzeldosis) und C_{max} nach Verabreichung einer Einzeldosis und mehrerer Dosen • Bewertung der Wirksamkeit Granulats durch Beurteilung der ORR gemäß einer ICR nach REiNS-Kriterien: o ORR *Explorative Studienziele* • Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung der DOR, des PFS, der TTP und der TTR gemäß ICR nach REiNS-Kriterien: o PFS o DOR o TTP o TTR • Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung der HRQoL o Elternberichteter Paediatric Quality of Life-Gesamtwert • Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung von Schmerzen und Schmerzmittelgebrauch: o Elternberichtete Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Scale (FLACC-Skala); selbstberichteter Faces Pain Scale-Revised; elternberichteter Global Impression of Severity for PN-related Pain (GIS-pNF); elternberichteter Global Impression of Change for PN-related Pain (GIC-pNF); elternberichtete Schmerzmittelumfrage • Bewertung der Sicherheit des Granulats durch Beurteilung der neurologischen Entwicklung: o Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III) Screening Test zur Beurteilung von Sprache, motorischen Fähigkeiten und

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		kognitiven Funktionen bei Patienten im Alter von < 3,5 Jahren o Differential Ability Scales, Second Edition (DAS-II) - Test zur Beurteilung von Sprache und kognitiven Funktionen bei Patienten im Alter von ≥ 3,5 Jahren o Beery-Buktenica Test zur Entwicklung der visuomotorischen Integration (engl. Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration, Beery VMI) zur Beurteilung der motorischen Fähigkeiten bei Patienten im Alter von ≥ 3,5 Jahren o Standardmäßige neurologische Untersuchung • Bewertung der pharmakodynamischen Wirkung von Selumetinib in den PBMC: o Veränderung pharmakodynamischer Marker im Vergleich zum Ausgangswert, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Phosphorylated Extracellular Signal-Regulated Kinase • Bestimmung der PK von Selumetinib und N-Desmethyl-Selumetinib nach Verabreichung der Kapsel von Selumetinib: o Plasmakonzentrationen und PK-Parameter von Selumetinib, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: ▪ C_{max}, AUC_{0-6}, AUC_{0-12}, AUC_{last}, t_{max}, t_{last} abgeleitet nach Verabreichung mehrerer Dosen ▪ CL/F und V_{ss}/F abgeleitet nach Verabreichung mehrerer Dosen o Plasmakonzentrationen und PK-Parameter von N-Desmethyl-Selumetinib, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: ▪ C_{max}, AUC_{0-6}, AUC_{0-12}, AUC_{last}, t_{max}, t_{last} abgeleitet nach Verabreichung mehrerer Dosen ▪ Verhältnis von Ausgangssubstanz zu Metaboliten für AUC_{0-12} und C_{max} nach Verabreichung mehrerer Dosen o Für Patienten, die auf die Kapsel umsteigen, werden die auf die KOF normalisierten AUC_{0-6}, AUC_{0-12}, AUC_{last} und C_{max} nach Verabreichung mehrerer Dosen des Granulats und der Kapsel bestimmt. Das Verhältnis der Granulat- zur Kapselformulierung wird für jeden dieser Parameter bestimmt • Populations-PK- und PK/Pharmakodynamik-Analysen werden durchgeführt, um die Expositions-Wirkungs-Beziehung von Selumetinib in Bezug auf Sicherheit, Biomarker und Wirksamkeit zu untersuchen: o Populations-PK-Analysen werden durchgeführt, um die Auswirkungen von Körpergewicht und Alter auf die PK des Granulats und der Kapsel einschließlich aller verfügbaren pädiatrischen PK-Daten zu bewerten. Darüber hinaus werden, sofern die Daten dies zulassen, Populations-PK/Pharmakodynamik-Analysen

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		durchgeführt, um die Expositions-Wirkungs-Beziehung von Selumetinib in Bezug auf Sicherheit, Biomarker und Wirksamkeit zu untersuchen. • Untersuchung potenzieller Biomarker in verbleibenden PK- oder Pharmakodynamik-Proben, die das Fortschreiten der Neurofibromatose und inoperablen PN (und damit verbundenen klinischen Merkmalen) beeinflussen können, und/oder Identifizierung von Patienten, die wahrscheinlich auf Selumetinib ansprechen oder Surrogatmarker für das Ansprechen sein könnten: ○ Explorative Biomarker-Analyse, die unter anderem Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in der Expression und Aktivität der Neurofibromatose- und MEK-Signalwege sowie in spezifischen Ribonukleinsäure-Transkripten (Arrays) umfassen kann, die als indirekter Hinweis auf die Proteinexpression dienen. Die Ergebnisse werden separat berichtet.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** Um mindestens 30 auswertbare Patienten zu erreichen, sollten in den globalen Kohorten eins und zwei etwa 38 Patienten dosiert werden, davon mindestens zehn Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 4 Jahren (davon mindestens drei im Alter von < 2 Jahren) und mindestens zehn Patienten im Alter von ≥ 4 bis < 7 Jahren, mit dem für jede Kohorte empfohlenen Dosierungsschema des Granulats. Für die Japan-Kohorte war ein Minimum von sechs auswertbaren japanischen Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis <7 Jahren vorgesehen. Insgesamt 36 Patienten (32 in den globalen Kohorten und vier in der japanischen Kohorte) erhielten eine Behandlung. **Zwischenanalysen** Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant. **Behandlungsabbruch** Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss von der Protokolltherapie: • Fortschreiten der Krankheit nach Entscheidung des Prüfarztes • Feststellung des Prüfarztes, dass der Patient nicht mehr von der Studienintervention profitiert • Ein UE, das nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors eine weitere Verabreichung kontraindiziert • Jedes UE, das gemäß den Richtlinien zur Dosisanpassung die Kriterien für einen Abbruch der Studienteilnahme bei behandlungsbedingten Nebenwirkungen erfüllt • Entscheidung des Patienten. Ein Abbruch der Behandlung bedeutet nicht automatisch den Austritt aus der Studie – die Teilnahme (z. B. zur Sicherheit) kann fortgesetzt werden, sofern nicht ausdrücklich die Einwilligung zur weiteren

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Teilnahme an sämtlichen Studienuntersuchungen und -bewertungen widerrufen wird. • Schwere Nichteinhaltung des klinischen Studienprotokolls nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors • Schwangerschaft • Beginn einer systemischen Therapie für NF1-PN, einschließlich eines anderen Prüfpräparats **Studienabbruch** • Ein Patient kann jederzeit auf eigenen Wunsch aus der Studie austreten oder nach dem Ermessen des Prüfarztes aus Sicherheits-, Verhaltens-, Compliance- oder administrativen Gründen austreten. • Ein Patient, der erwägt, aus der Studie auszutreten, muss vom Prüfarzt über geänderte Nachverfolgungsoptionen informiert werden, um die Erfassung von Endpunkten und Sicherheitsinformationen, einschließlich neuer UE, sowie die Nachverfolgung von laufenden UE und Begleitmedikationen zu gewährleisten (z. B. telefonischer Kontakt 30 Tage (+ 7 Tage) nach Absetzen der Studienintervention, Kontakt mit einem Verwandten oder behandelnden Arzt oder Informationen aus der Krankenakte). • Zum Zeitpunkt des Austritts aus der Studie sollte, wenn möglich, eine Visite zur frühzeitigen Beendigung der Studie durchgeführt werden. • Wenn der Patient seine Einwilligung zur Weitergabe von Informationen für die Zukunft zurückzieht, kann der Sponsor die vor dem Rückzug der Einwilligung erhobenen Daten behalten und weiterverwenden. • Wenn ein Patient aus der Studie austritt, muss bestätigt werden, ob er noch damit einverstanden ist, dass die vorhandenen Proben gemäß der ursprünglichen Einwilligung verwendet werden. Wenn er die Rücknahme der Einwilligung zur Verwendung der Proben beantragt, sind alle entnommenen und nicht getesteten Proben entsprechend den Angaben in der Einwilligungserklärung und den örtlichen Vorschriften zu vernichten. Der Prüfarzt muss die Entscheidung über die Verwendung vorhandener Proben in den Studienunterlagen vor Ort dokumentieren und das globale Studienteam informieren.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Randomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblendung	Unverblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit war der einzelne Patient.
11	Statistische Methoden	**Statistische und Analytische Methoden** Die primäre Analyse der Daten zu PK, Schmackhaftigkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten (globale und japanische Kohorte) die Möglichkeit hatten, drei Behandlungszyklen abzuschließen (1. Datenschnitt (engl. Data Cut-Off, DCO). Die Durchführung einer zweiten Analyse (DCO2) ist geplant, nachdem alle Patienten (globale und japanische Kohorte) die Möglichkeit hatten, 25 Zyklen abzuschließen (oder Selumetinib vorzeitig abbrechen). Diese Analyse wird Wirksamkeitsdaten (einschließlich ORR und Lebensqualität) sowie zusätzliche Daten zu PK, Sicherheit/Verträglichkeit und Schmackhaftigkeit liefern. Die Durchführung einer abschließenden Analyse (DCO3) ist geplant, wenn alle Patienten (globale und japanische Kohorte) die Möglichkeit hatten, ihre letzte Untersuchung in der Studie abzuschließen, einschließlich der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung für Patienten im Alter von < 5 Jahren. Alle Sicherheits-/Verträglichkeitsanalysen werden mit den nach DCO2 erfassten Daten aktualisiert. **Analyse-Populationen** • Alle Patienten, die das Einwilligungsformular unterschrieben haben, sind in die Studie eingeschlossen. • Das Sicherheitsanalyse-Set umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten. • Das PK-Analyse-Set umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten und mindestens eine quantifizierbare Plasmakonzentration nach der Verabreichung aufweisen, ohne eine wichtige Protokollabweichung welche potenziell die PK-Analyse beeinträchtigen könnten. **Analyse der primären Endpunkte** *Bestimmung der PK von Selumetinib nach der Verabreichung des Granulats* • Herangezogene Analyse-Population: PK-Analyse-Set • Analyse: Deskriptive Statistik

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit des Granulats • Herangezogene Analyse-Population: Sicherheitsanalyse-Set • Analyse: Deskriptive Statistik **Analyse der sekundären Endpunkte** *Beurteilung der Schmackhaftigkeit des Granulats* • Herangezogene Analyse-Population: Sicherheitsanalyse-Set • Analyse: Deskriptive Statistik *Weitere Bewertung der PK von Selumetinib und dem N-Desmethyl-Selumetinib-Metaboliten nach Verabreichung des Granulats* • Herangezogene Analyse-Population: PK-Analyse-Set • Analyse: Deskriptive Statistik *Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung der ORR gemäß ICR nach REiNS-Kriterien* • Herangezogene Analyse-Population: Sicherheitsanalyse-Set • Analyse: ORR-Schätzung und zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall (KI) nach der exakten Clopper-Pearson-Methode **Analyse der explorativen Endpunkte** *Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung der DOR, des PFS, der TTP und der TTR gemäß ICR nach REiNS-Kriterien* • Herangezogene Analyse-Population: Sicherheitsanalyse-Set • Analyse: o DOR: Medianes DOR und 95 %-KI, n (%) die weiterhin ein Ansprechen zeigen pro Zyklus nach der Kaplan-Meier- (KM)-Methode o PFS: Medianes PFS und 95 %-KI, PFS-Rate pro Zyklus anhand der KM-Methode, Zensierung und Ereignisverteilung o TTP: Medianes TTP und 95 %-KI, Progressionsrate pro Zyklus nach der KM-Methode, Zensierung und Ereignisverteilung o TTR: Medianes TTR und 95 %-KI, Ansprechrate pro Zyklus nach der KM-Methode *Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung der HRQoL* • Herangezogene Analyse-Population: Sicherheitsanalyse-Set • Analyse: Deskriptive Statistik, Schätzung der Least Square (LS)-Mittelwerte und zugehöriger 95 %-KI für Mixed Model Repeated Measures (MMRM) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Gesamtskala, der Skala „Physical Health Summary“ und der Skala „Psychosocial Health Summary Score“ *Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung von Schmerzen und Schmerzmittelgebrauch* • Herangezogene Analyse-Population: Sicherheitsanalyse-Set

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Analyse: o Elternberichtete FLACC-Skala: Deskriptive Statistik, Schätzung der LS-Mittelwerte und zugehöriger 95 %-KI für MMRM für die Veränderung vom Ausgangswert im wöchentlichen Durchschnitt o Selbstberichtete überarbeitete Skala der „Faces Pain Scale“: Deskriptive Statistik, Schätzung von LS-Mittelwerte und zugehöriger 95 %-KI für MMRM für die Veränderung vom Ausgangswert im wöchentlichen Durchschnitt o Elternberichteter GIS-pNF für Schmerzsymptome: Deskriptive Statistik o Elternberichteter GIC-pNF: Deskriptive Statistik o Elternberichtete Schmerzmittelumfrage: Deskriptive Statistik *Bewertung der Sicherheit des Granulats durch Beurteilung der neurologischen Entwicklung* • Herangezogene Analyse-Population: Sicherheitsanalyse-Set • Analyse: o Bayley-III-Screeningtest zur Beurteilung der Sprache, der motorischen Fähigkeiten und kognitiven Funktionen o DAS-II-Test (Kern- und diagnostische Untertests) zur Beurteilung der sprachlichen und kognitiven Funktionen o Beery VMI zur Beurteilung der motorischen Fähigkeiten o Körperliche Untersuchung einschließlich neurologischer Standarduntersuchung: o Deskriptive Statistik *Bewertung der pharmakodynamischen Wirkung von Selumetinib in den PBMC* • Herangezogene Analyse-Population: Sicherheitsanalyse-Set • Analyse: Deskriptive Statistik *Bestimmung der PK von Selumetinib und N-Desmethyl-Selumetinib nach Verabreichung der Kapsel von Selumetinib* • Herangezogene Analyse-Population: PK-Analyse-Set • Analyse: Deskriptive Statistik *Populations-PK- und PK/Pharmakodynamik-Analysen werden durchgeführt, um die Expositions-Wirkungs-Beziehung von Selumetinib in Bezug auf Sicherheit, Biomarker und Wirksamkeit zu untersuchen* • Herangezogene Analyse-Population: Nicht im klinischen Studienbericht (engl. Clinical Study Report, CSR) definiert • Analyse: Details zu den PK- und PK/Pharmakodynamik-Analysen der Population werden im Modellierungs-analyseplan beschrieben, der vor dem Database Lock fertiggestellt wird. Die Populations-PK- und

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		PK/Pharmakodynamik-Analysen werden getrennt vom CSR vorgelegt.
	Ergebnisse	
12	Patientinnen und Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist als Diagramm in Abbildung 4-144 (DCO1 vom 8. April 2024) im Anschluss an die Tabelle dargestellt.
13	Rekrutierung	Die Patienten wurden an 16 Standorten in sieben Ländern (Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Russische Föderation, Spanien und USA) in die Studie eingeschlossen. Ein Patient, der am Standort in den Niederlanden aufgenommen wurde, bestand das Screening nicht und erhielt keine Behandlung. Der Standort in den Niederlanden wurde später geschlossen und nahm keine weiteren Patienten auf. Aufgrund des Ukraine-Konflikts wurde am 28. Februar 2022 die Aufnahme an allen klinischen Standorten in der Russischen Föderation vorübergehend ausgesetzt. Infolgedessen wurden nur zwei der geplanten vier Prüfzentren aktiviert und nur zwei der geplanten neun Patienten wurden aufgenommen.
14	Deskriptive Daten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	Insgesamt wurden 39 Patienten in die Studie aufgenommen und einem Screening unterzogen. Drei Patienten erfüllten die Zulassungskriterien nicht und erhielten keine Behandlung. Die restlichen 36 Patienten begannen die Behandlung und erhielten Selumetinib. Zum DCO1 (8. April 2024) waren davon 35 Patienten (97,2 %) noch in der Studie und ein Patient (2,8 %) hatte die Studie abgeschlossen.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die vorliegende Studie ist eine nicht randomisierte, offen geführte und einarmige Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten	36 Patienten erhielten die Studienmedikation (Selumetinib) und wurden in das Sicherheitsanalyse-Set und PK-Analyse-Set eingeschlossen.

a: nach TREND 2004.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

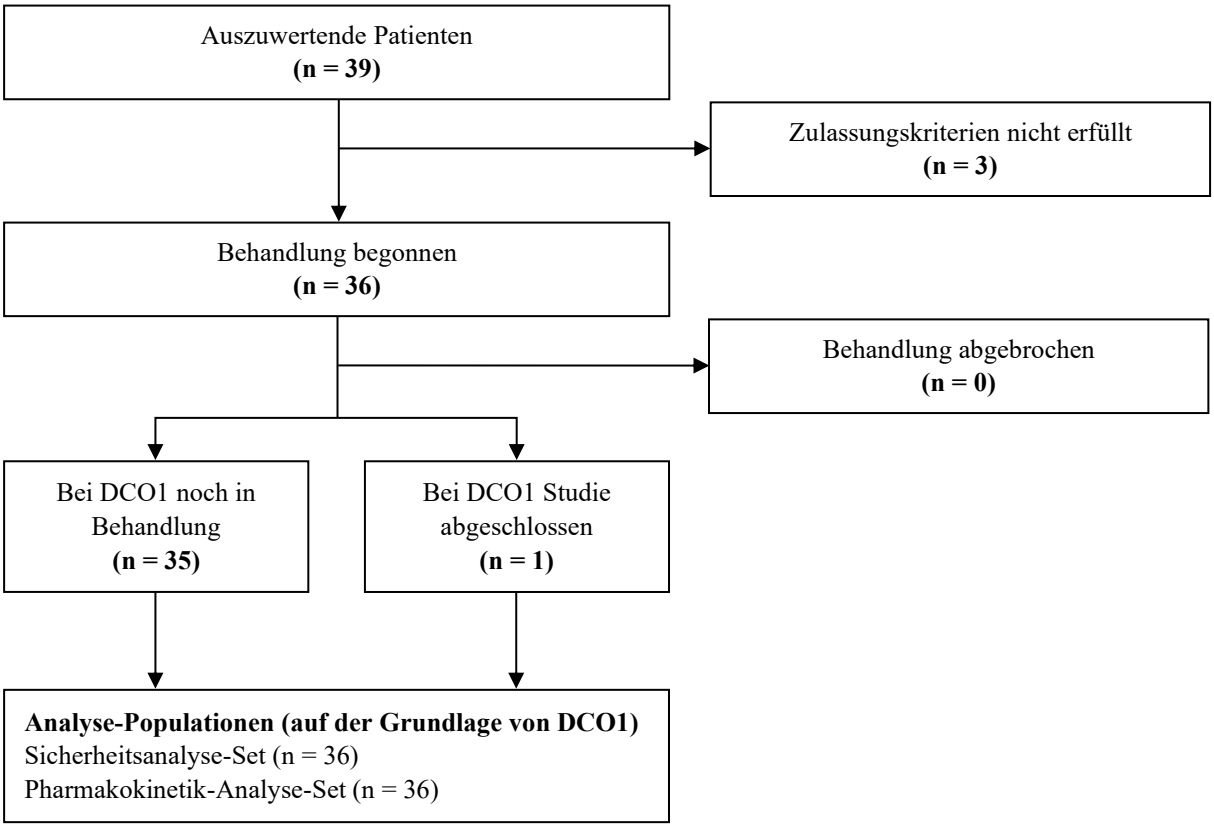


Abbildung 4-145: Patientenfluss zur Studie **SPRINKLE** – DCO1

Tabelle 4-238 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **ESR-17-12847**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	Die Studie umfasste vier Gruppen: • Gruppe 1 (3 Jahre bis < 19 Jahre, 20 mg/m^2 BID) • Gruppe 2 (3 Jahre bis < 19 Jahre, 25 mg/m^2 BID) • Gruppe 3 (ab 19 Jahre, 50 mg BID) • Gruppe 4 (ab 19 Jahre, 25 mg/m^2 BID)
-	**Methoden**	
3	Patientinnen und Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Stichprobenmethode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	**Einschlusskriterien** Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn die folgenden Kriterien gemäß den örtlichen Vorschriften erfüllt waren: 1) Patienten mit NF1, bei denen eine genetische Untersuchung auf Keimbahnmutationen des NF1-Gens durchgeführt wurde und die signifikanten Symptome / Komorbiditäten aufweisen sowie solche, bei denen aufgrund einer inoperablen messbaren PN das Potenzial für die Entwicklung von Symptomen/Komorbiditäten besteht (die Inoperabilität muss durch den Chirurgen dokumentiert werden). 2) Patienten müssen mindestens ein messbares PN haben, definiert als eine Läsion von mindesten 3 cm, gemessen in einer Dimension. 3) Patienten mit einer absoluten Neutrophilenzahl von ≥ 1.000/µl, einen Hämoglobinwert von ≥ 9 g/dl und einer Thrombozytenzahl von ≥ 100.000/µl. 4) Patienten müssen einen Bilirubin-Wert innerhalb des 1,5-fachen der für ihre Altersgruppe geltenden Normgrenze aufweisen, mit Ausnahme derjenigen Patienten mit Gilbert-Syndrom, sowie ALT- und AST-Werte innerhalb des 1,5-fachen der oberen Normgrenze. 5) Nierenfunktion: Serumkreatininwert innerhalb des 1,5-fachen der für ihre Altersgruppe geltenden Normgrenze. 6) Herzfunktion: Normale Ejektionsfraktion; Echokardiogramm von ≥ 55 % (bei der Angabe eines Bereichs, wird der obere Wert des Bereiches verwendet). 7) Leistungsstatus: Patienten ≥ 16 Jahre müssen einen Karnofsky-Index von ≥ 70 % aufweisen, Kinder < 16 Jahre müssen einen Lansky-Index von ≥ 70 % aufweisen. 8) Diagnostische oder Laboruntersuchungen, die ausschließlich zur Feststellung der Eignung für diese Studie durchgeführt werden, dürfen nur nach Einholung der schriftlichen Einverständniserklärung aller Patienten oder ihrer Erziehungsberechtigten (wenn der Patient < 19 Jahre alt ist) erfolgen. Gegebenenfalls werden pädiatrische Patienten in alle Gespräche einbezogen.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)	• Patienten im Alter von ≥ 3 Jahren und ≤ 18 Jahren: 20–25 mg/m²/Dosis alle 12 Stunden. Die pädiatrischen Patienten werden in zwei verschiedene Dosierungsgruppen eingeteilt; eine Gruppe wird mit einer niedrigeren Dosierung von Selumetinib (20 mg/m²/Dosis alle 12 Stunden) behandelt, die andere Gruppe mit einer höheren Dosierung (25 mg/m²/Dosis alle 12 Stunden). • Es gibt zwei Dosierungskohorten für Patienten > 18 Jahre: 1) mit einer festen Dosis von 50 mg alle 12 Stunden und 2) mit einer KOF-Dosis (25 mg/m²/Dosis alle 12 Stunden) wie oben beschrieben. • Ein Zyklus umfasst 28 Tage, für alle Patienten sind 26 Zyklen (= 2 Jahre) vorgesehen
5	Studienziel	**Primäre Studienziele** • Bewertung der Sicherheit von Selumetinib bei koreanischen Patienten mit NF1 und PN sowie pharmakokinetische Analyse. **Sekundäre Studienziele** • Bestimmung der Wirkung von Selumetinib auf die Volumenreduktion von PN mittels MRT-Analyse (Volumenverringerung [≥ 20 %] der Zielläsion). • Bewertung der Operabilität von PN nach Verabreichung von Selumetinib. • Bewertung der Lebensqualität und der Schmerzen bei Patienten mit NF1 und PN nach Verabreichung von Selumetinib. • Messung der Veränderungen der Kinom-Aktivität mittels Kinase-Array (vom Ausgangswert bis zu 1 und 2 Jahren) • Messung der Veränderungen der Transkriptomprofile mittels Genexpressionsarray (vom Ausgangswert bis zu 1 und 2 Jahren) • Zur Messung von Veränderungen in neurofunktionellen Bildern (vom Ausgangswert bis zu 1 und 2 Jahren) • Zur Messung von Veränderungen der neuropsychiatrischen Funktion (vom Ausgangswert bis zu 1 und 2 Jahren) • Beschreibung der Korrelation zwischen dem klinischen Ansprechen auf Selumetinib und dem Keimbahn-NF1-Genotyp.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	Zielsetzung *Primäre Studienziele* • Bewertung der Sicherheit von Selumetinib bei koreanischen Patienten mit NF1 und PN sowie pharmakokinetische Analyse: • Sicherheitsanalyse: Alle unerwünschten Ereignisse, einschließlich klinisch signifikanter abnormaler Befunde bei Laboruntersuchungen, werden

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		unabhängig von ihrem Schweregrad bis zu ihrer zufriedenstellenden Lösung verfolgt. Unerwünschte Ereignisse werden anhand der NCI Common Toxicity Criteria (CTCAE) Version 5 identifiziert und eingestuft, und es wird festgestellt, ob das unerwünschte Ereignis mit der medizinischen Behandlung in Zusammenhang steht (Attribution). o Anamnese, körperliche Untersuchung, Vitalparameter: alle 2 Wochen (Ausgangswert ~ Zyklus 3) und anschließend nach jedem Zyklus o Großes Blutbild mit Differentialblutbild, Chemie, Phosphor, Elektrolyten, Magnesium, Kreatinphosphokinase, Urinanalyse mit Mikroskopie: alle zwei Wochen (Ausgangswert ~ Zyklus 3) und anschließend nach jedem dritten Zyklus o EKG und Echokardiographie: vor Zyklus 1, 4, 7 und dann alle 6 Zyklen (13, 19 usw.) o Augenärztliche Untersuchung – Eine vollständige augenärztliche Untersuchung zu Studienbeginn und dann alle 6 Zyklen (13, 19 usw.) • Plasmaproben zur Bewertung der Pharmakokinetik von Selumetinib werden vor und nach der ersten Dosis von Selumetinib sowie im Steady State während des ersten Behandlungszyklus entnommen. • Bestimmung der Wirkung von Selumetinib auf die Volumenreduktion von PN mittels MRT-Analyse (Volumenverringerung [≥ 20 %] der Zielläsion). • Objektive Ansprechrate (definiert als PN-Abnahme ≥ 20 % im Vergleich zum Ausgangswert) unter Verwendung einer volumetrischen 3D-MRT-Analyse • Bewertung der Operabilität von PN nach Verabreichung von Selumetinib. • Der Prozentsatz der Patienten, bei denen die Operation für PN nach Selumetinib möglich wurde. • Bewertung der Lebensqualität und der Schmerzen bei Patienten mit NF1 und PN nach Verabreichung von Selumetinib. • Es wird ein validierter krankheitsspezifischer Fragebogen zur Messung der Lebensqualität, der Schmerzen, der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Komorbiditäten bei Patienten mit NF1 verwendet (PedsQL und NPS/WBS für Patienten ≤ 18 Jahre und INF1-QOL/KNPQ für Patienten > 18 Jahre). • Messung der Veränderungen der Kinom-Aktivität mittels Kinase-Array (vom Ausgangswert bis zu 1 und 2 Jahren) • Messung des menschlichen Phosphokinase-Arrays in den peripheren mononukleären Blutzellen (PBMC) zu

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Studienbeginn, im 7., 13. und 26. Zyklus • Messung der Veränderungen der Transkriptomprofile mittels Genexpressionsarray (vom Ausgangswert bis zu 1 und 2 Jahren) • Messung der menschlichen Transkriptomprofile in den PBMC zu Studienbeginn, im Zyklus 7, 13 und 26 • Zur Messung von Veränderungen in neurofunktionellen Bildern (vom Ausgangswert bis zu 1 und 2 Jahren) • Funktionelle MRT des Gehirns: vor Zyklus 1 und anschließend nach jeweils 12 Zyklen (13 und 26) • Zur Messung von Veränderungen der neuropsychiatrischen Funktion (vom Ausgangswert bis zu 1 und 2 Jahren) • Neuropsychiatrischer Test: vor Zyklus 1 und anschließend nach jeweils 12 Zyklen (13 und 26) • Beschreibung der Korrelation zwischen dem klinischen Ansprechen auf Selumetinib und dem Keimbahn-NF1-Genotyp. • Genotyp- und Phänotyp-Korrelation zwischen NF1-Mutation und Ansprechrate der PN-Reduktion durch Selumetinib.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** Insgesamt werden 90 Patienten in diese Studie aufgenommen. Die Anzahl der Patienten kann jedoch je nach Verfügbarkeit von Selumetinib erhöht werden.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Zufallisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblendung	Unverblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit war der einzelne Patient.
11	Statistische Methoden	**Statistische und Analytische Methoden** **Safety Analyse** • CTCAE-Begriff (AE-Beschreibung) und Grad: Für die Meldung von unerwünschten Ereignissen werden die Beschreibungen und Bewertungsskalen aus den NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 verwendet. Alle entsprechenden Behandlungsbereiche sollten Zugang zu einer Kopie der CTCAE Version 4.0 haben.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Die PK-Parameter (CL/F und V/F) und Expositionsparameter (Cmax und AUC) werden beschrieben. Die Korrelation mit etwaigen unerwünschten Ereignissen und PK-Parametern wird bewertet. **Efficacy Analyse** • Das PN-Volumen wird mittels 3D-MRT-Volumenanalyse gemessen. Der Bereich und der Mittelwert des Volumenrückgangs mit Standardabweichung werden in Gruppe 1, 2 und 3 dargestellt. Die objektive Ansprechrate (definiert als PN-Rückgang ≥ 20 % im Vergleich zum Ausgangswert) wird in Gruppe 1, 2 und 3 als Anzahl der Patienten mit Ansprechen im Verhältnis zur Gesamtzahl der Patienten in jeder Gruppe dargestellt. • Es wird eine fMRT im Ruhezustand durchgeführt. Die Veränderungen der funktionellen Konnektivität gegenüber dem Ausgangswert werden gemessen. Die Korrelationskoeffizienten zwischen den ausgewählten Regionen, die die Stärke der funktionellen Konnektivität zwischen den beiden Regionen angeben, werden berechnet, wodurch für jeden Probanden eine Matrix erstellt wird. Es werden die Regionen ausgewählt, die mit dem visuospatialen Netzwerk und dem Default Mode Network in Verbindung stehen. • Neuropsychiatrischer Test: Bei Patienten unter 6 Jahren wird der Korean Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence durchgeführt, bei Patienten im Alter von 6 bis 15 Jahren der Korean Wechsler Intelligence Scale for Children – Fourth Edition und bei Patienten ab 16 Jahren der Korean Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition. Der verbale Verständnisindex, der Wahrnehmungs- und Schlussfolgerungsindex, der Arbeitsgedächtnisindex, der Verarbeitungsgeschwindigkeitsindex und der Gesamt-IQ werden gemessen. Bei Patienten im Alter von 5 bis 18 Jahren wird ein erweiterter Aufmerksamkeitstest durchgeführt. Bei Patienten ≥ 19 Jahren wird der Seoul Computerized Neurocognitive Function Test durchgeführt. Die Veränderungen der Punktzahl in jedem Punkt werden vom Ausgangswert über den gesamten Studienzeitraum hinweg zusammengefasst. • Die Lebensqualität und die Schmerzen werden anhand von patientenberichteten Ergebnissen (PROs) bewertet. Die Veränderungen in jeder Subskala der PROs nach der Behandlung werden bewertet. PedsQL 4.0 Generic Core Scales sind mehrdimensionale Skalen zur Selbstauskunft von Kindern und zur stellvertretenden Auskunft von Eltern, um die gesundheitsbezogene

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Lebensqualität (QOL) von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Alter von 2 bis 25 Jahren zu bewerten. INF1-QOL für Patienten > 18 Jahre. Der Korean Neuropathic Pain Questionnaire (KNPQ) für Erwachsene > 18 Jahre und die Numeric Pain Rating Scale (NPS)/Wong-Baker Faces Pain Rating Scale (WBS) für Patienten ≤ 18 Jahre werden zur Schmerzbewertung verwendet. • Die Kinom-Analyse und die Genexpressionsprofile werden vor und nach der Behandlung und zwischen Patienten mit gutem Ansprechen (über 20 % Volumenabnahme der PN) und Patienten mit schlechtem Ansprechen (weniger als 20 % Volumenabnahme der PN) verglichen. • Die Arten der Mutationen und ihre Positionen entlang der funktionellen Domäne des *NF1*-Gens werden anhand der Reaktion (gut oder schlecht) der PN bei den Patienten analysiert (Chi-Quadrat-Test). • Der Prozentsatz der Patienten, bei denen die chirurgische Exzision nach der Verabreichung von Selumetinib durchgeführt wurde, wird als Anzahl der Patienten, die die chirurgische Resektion erhielten/Gesamtzahl der Patienten (%) berechnet. • Anhand der Informationen aus den Patiententagebüchern wird die Therapietreue wie folgt berechnet: [(vorgesehene Dosen – versäumte Dosen)/vorgesehene Dosen X 100. Bei der Tablettenzählung wird die Anzahl der an die Klinik zurückgegebenen Tabletten von der Anzahl der bei dem vorherigen Besuch ausgegebenen Tabletten abgezogen. Diese Zahl wird durch die Anzahl der Tabletten geteilt, die der Patient gemäß seinem verschriebenen Dosierungsplan hätte einnehmen müssen, und dann mit 100 multipliziert, um den Prozentsatz der Therapietreue zu erhalten.
	Ergebnisse	
12	Patientinnen und Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist als Diagramm in Abbildung 4-144 (Datenschnitt vom Januar 2023) im Anschluss an die Tabelle dargestellt.
13	Rekrutierung	Dies ist eine einarmige Phase-II-Studie, die vom Medizinischen Genetikzentrum des Asan Medical Center in Seoul, Korea, entwickelt und durchgeführt wurde.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
14	Deskriptive Daten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	90 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, davon 60 Kinder im Alter von ≥ 3 bis < 19 Jahre und 30 Erwachsene im Alter von ≥ 19 Jahre. Die Patienten wurden in zwei Phasen aufgenommen, wobei die Trennung zwischen pädiatrischen und erwachsenen Gruppen auf der Grundlage des Alters erfolgte. Von den 60 pädiatrischen Patienten befanden sich 30 in Gruppe 1 (20 mg/m²/Dosis alle 12 Stunden) und die anderen 30 in Gruppe 2 (25 mg/m²/Dosis alle 12 Stunden); Von den 30 erwachsenen Patienten gehörten 10 zur Gruppe 3 (50 mg alle 12 Stunden) und 20 zur Gruppe 4 (25 mg/m²/Dosis alle 12 Stunden). Ein Kind brach die Studie aufgrund der Entwicklung eines malignen peripheren Nervenscheidentumors während des 5. Zyklus ab; infolgedessen nahmen 90 Patienten (Kinder, n = 60; Erwachsene, n = 30) Selumetinib über 22 ± 5 (Bereich 4–26) Zyklen ein.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die vorliegende Studie ist eine nicht randomisierte, offen geführte und einarmige Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten	90 Patienten erhielten die Studienmedikation und wurden für die Auswertung der Advers Events herangezogen. 82 Patienten wurden in die Pharmakokinetik Analyse einbezogen
a: nach TREND 2004. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

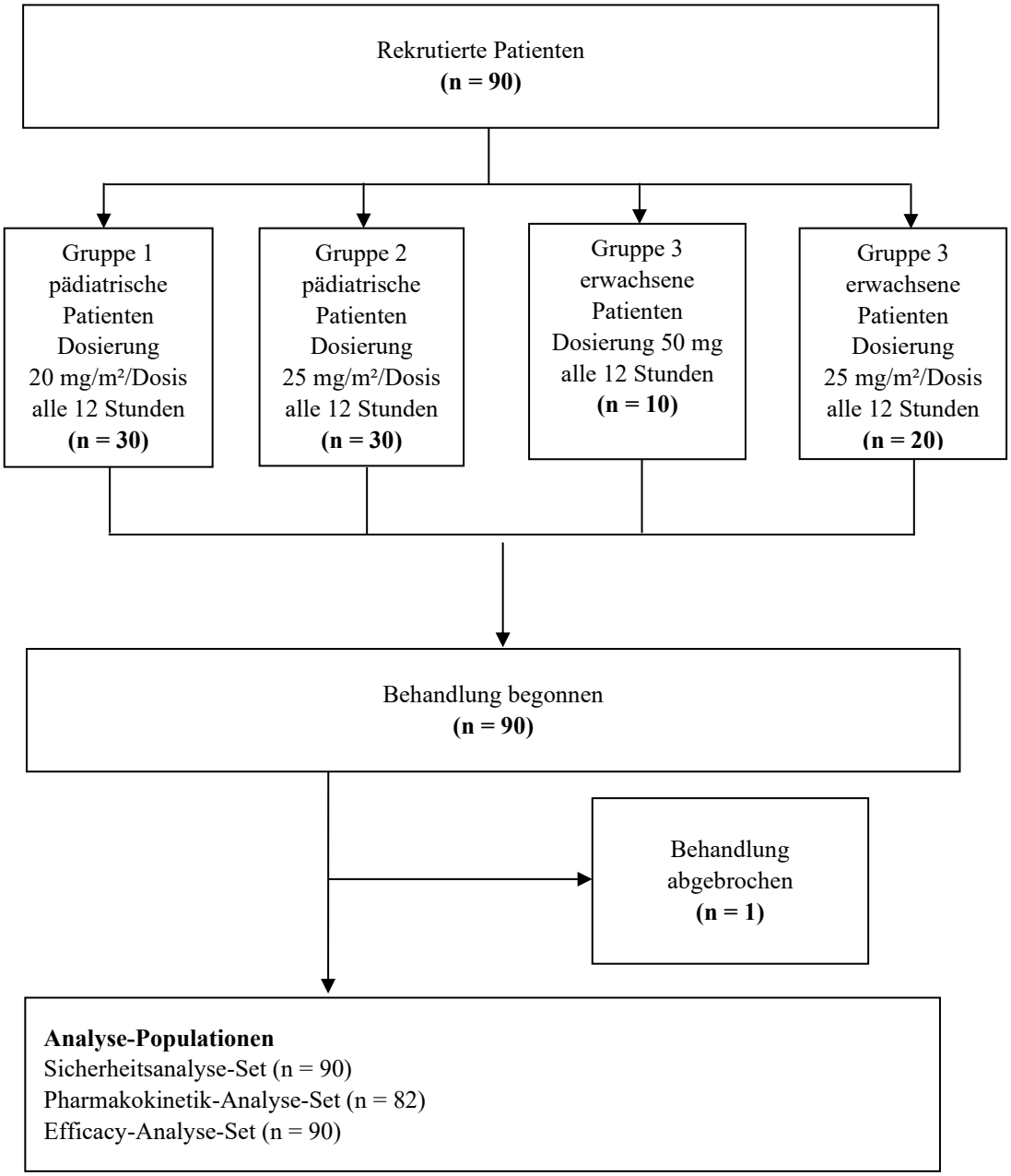


Abbildung 4-146: Patientenfluss zur Studie **ESR-17-12847**

Tabelle 4-239 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Fisher et al. (2008)**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	Die Studie von **Fisher et al. (2008)** ist eine beobachtende prospektive Studie. **Hintergrund** Es wird die Rolle der [18F]-Fluordesoxyglucose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET) für die Vorhersage der Progression plexiformer Neurofibrome (PNs) untersucht. Hierzu wurde die Hypothese aufgestellt, dass gutartige PN mit hoher Stoffwechselaktivität, wie sie durch FDG-PET nachgewiesen wird, mit größerer Wahrscheinlichkeit im folgenden Jahr fortschreiten. **Relevante Protokolländerungen** Nicht zutreffend.
-	**Methoden**	
3	Patientinnen und Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Stichprobenmethode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	Es wurden 18 Patienten in die Studie aufgenommen, darunter 9 weibliche Patientinnen und 9 männliche Patienten. Die Studie wurde am *Children's Hospital of Philadelphia* (USA) durchgeführt. **Einschlusskriterien** 1) Patienten mit NF1, die jünger als 30 Jahre alt waren und bei denen kein radiologischer Nachweis einer PN-Progression vorlagt, die aber ein hohes Risiko für eine Progression aufweisen, definiert durch einen der folgenden Punkte: e) Anatomische Lokalisation der PN, so dass ein Fortschreiten ein hohes Risiko für eine signifikante Beeinträchtigung der Funktion, Schmerzen oder Entstellung birgt. Typische Lokalisationen sind Hals/Mediastinum, paraspinale Nervenwurzeln, Orbita und Gesicht. f) Tumoren, die nach Ansicht der Patienten, der Familie oder der des Betreuers im letzten Jahr an Größe zugenommen haben, aber nach klinischen oder radiologischen Standardmessungen stabil erscheinen. **Ausschlusskriterien** 1) Patienten mit kleinen (< 2 cm) PN ohne funktionelle Beeinträchtigung oder Schmerzen. 2) Patienten, die an einer Chemotherapie-Studie teilnehmen und/oder eine Vorgeschichte einer früheren Behandlung ihrer PN mit Chemotherapie haben.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)	Es wurde keine aktive Intervention durchgeführt.
5	Studienziel	• Es wird die Rolle der [18F]- FDG-PET für die Vorhersage der Progression plexiformer Neurofibrome (PN) untersucht.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**MRT-Untersuchung** • Die MRT wurde kurz nach der Aufnahme und ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung durchgeführt. • Die quantitative Bewertung der PN-Größe wurde mit der Methode der automatisierten volumetrischen MRT-Analyse gemessen. • Die prozentuale Veränderung des PN-Volumens von der Baseline bis zum Folgescan wurde berechnet. **FDG-PET** • FDG-PET Scans wurden innerhalb von zwei Wochen nach der MRT-Basisuntersuchung durchgeführt. 60 Minuten nach der intravenösen Injektion von 0,14mCI/kg FDG wurde eine Ganzkörper-FDG-PET-Bildgebung durchgeführt. o Emissions- und Transmissionsdaten wurden mit aufeinanderfolgenden, sich überlappenden axialen Bildern erfasst. o Für alle Patienten wurden Transmissions-Scans durchgeführt, um eine Abschwächungskorrektur mit einer 137Cs-Punktquelle vorzunehmen. o Durch die Verwendung einer dreidimensionalen Erfassungstechnik, konnte eine geringere Radiotracer-Dosis ermöglicht werden. • Nach der Bildrekonstruktion wurde eine Region of Interest eingezeichnet, um den gesamten Bereich der abnormalen FDG-Aufnahme einzuschließen. Anschließend wurden zusammenhängende PET-Scan-Schichten untersucht und der maximal standardisierte Aufnahmewert (SUVmax) berechnet. SUVmax wurde automatisch unter Verwendung des Standardansatzes generiert, indem die Aktivitätskonzentration in den vier Pixeln mit maximaler Aktivität in der um die Läsion gezogenen Region of Interest durch die injizierte Dosis geteilt durch das Körpergewicht dividiert wurde. • Die PET-Scans wurden von zwei erfahrenen Nuklearmedizinern unabhängig voneinander ausgewertet. Diese waren gegenüber den klinischen und radiologischen Informationen verblindet. o Jeder Bereich mit erhöhtem Uptake wurde identifiziert und auf einer visuellen Fünf-Punkte-

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Skala bewertet: o Kein Uptake; Uptake bleich beim benachbarten normalen Weichteilgewebe; leicht erhöhter Uptake; mäßig erhöhter Uptake und stark erhöhter Uptake. o Zusätzlich wurde die anatomische Lage der Läsion festgehalten. o Stimmten die beiden Mediziner mit der Interpretation der Scans überein, so wurden die Messwerte als endgültig betrachtet. Bei keiner Übereinstimmung wurde die endgültige Interpretation durch einen Konsens bestimmt. • Es wurden keine Behandlungsentscheidungen auf der Grundlage der PET-Ergebnisse getroffen
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** Nicht zutreffend, da keine Fallzahlen bestimmt wurden.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Zufallisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
9	Verblendung	Die Nuklearmediziner, die die PET-Aufnahmen qualitativ bewerteten waren gegenüber den klinischen und radiologischen Informationen verblindet und werteten die Aufnahmen unabhängig voneinander aus.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit war der einzelne Patient.
11	Statistische Methoden	**Statistische und Analytische Methoden** • Die FDG-PET-Daten bei Studieneintritt wurden auf einen Zusammenhang mit der Veränderung untersucht, die in der quantitativen MRT im darauffolgenden Jahr festgestellt wurden. • Es wurde eine Spearman-Korrelation zwischen dem SUVmax zu Studienbeginn und der prozentualen Veränderung des PN-Volumens berechnet. • Zusätzlich wurde ein Cutoff SUVmax von <2 vs.>2 verwendet, um die Beobachtungen in niedrigen Aufnahmen vs. höheren Aufnahmen zu gruppieren. o Die prozentuale Veränderung des PN-Volumens wurde zwischen den beiden Gruppen mit einem zwei-Stichproben-Wilcoxon-Rangsummentest verglichen.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Basierend auf der Literatur, wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Tumore mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für ein Wachstum innerhalb eines Jahres diejenigen sind, die bei Studienbeginn ein SUV >2 aufwiesen. • Die vorliegende Studie hat eine Power von ca. 80 %, um eine Korrelation von 0,60 oder höher, oder um eine Wahrscheinlichkeit von 0,08 zu entdecken. Die untersuchte Hypothese hierfür lautet: eine Beobachtung in der Gruppe SUVmax < 2 weist eine geringere prozentuale Wachstumsänderung des PN-Volumens auf, als eine Beobachtung in der Gruppe SUVmax > 2, unter einer Kontrolle von $\alpha = 0,05$. • Ein p-Wert von 0,05 wurde verwendet, um die Signifikanz zu definieren.
	Ergebnisse	
12	Patientinnen und Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	18 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, von denen alle aufgrund der anatomischen Lage der PN als „Hochrisiko für eine Progression“ eingestuft wurden. 15 Patienten wiesen verschiedene Grade von FDG-Aufnahmen als fokale Anomalien auf. Insgesamt konnten 19 Läsionen von 13 Patienten für die PN-Volumenänderung ausgewertet werden, diese 13 Personen bilden die Grundlage dieses Berichtes. Vier Patienten waren „lost to follow up“ und von einem Patienten wurde noch keine quantitative MRT-Analyse durchgeführt, so dass dieser nicht in die endgültige Analyse einbezogen wurden. Keine Patienten unterzogen sich während des Studienzeitraums einer Biopsie.
13	Rekrutierung	Die Patienten wurden aus der Neuro-Onkologie-Klinik des Children’s Hospital of Philadelphia rekrutiert. Alle Patienten oder deren Erziehungsberechtigten mussten vor der Teilnahme an der Studie eine Einverständniserklärung unterschreiben. Diese Studie wurde vom Institutional Review Board des The Children’s Hospital of Philadelphia genehmigt.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
14	Deskriptive Daten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	18 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Vier Patienten waren „lost to follow up“ und von einem Patienten wurde noch keine quantitative MRT-Analyse durchgeführt, so dass dieser nicht in die endgültige Analyse einbezogen wurden. Insgesamt konnten 19 Läsionen von 13 Patienten für die PN-Volumenänderung ausgewertet werden, diese 13 Personen bilden die Grundlage dieses Berichtes.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die vorliegende Studie ist eine beobachtende prospektive Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten	Insgesamt konnten 19 Läsionen von 13 Patienten für die PN-Volumenänderung ausgewertet werden.
a: nach TREND 2004. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

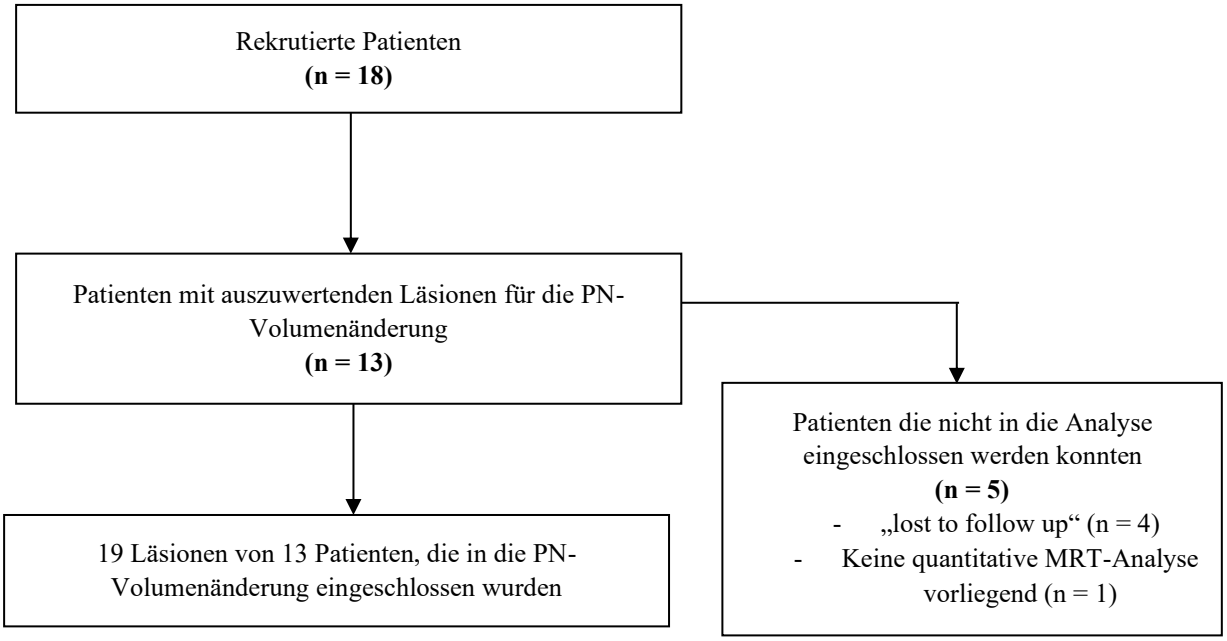


Abbildung 4-147: Patientenfluss zur Studie **Fisher et al. (2008)**

Tabelle 4-240 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Kotch et al. (2023)**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	Die Studie von Kotch et al. (2023) ist eine retrospektive Kohortenstudie. **Hintergrund** Es wird der Einfluss der Pubertät auf das Wachstumsverhalten von PN bei NF1 untersucht, um die Hypothese zu überprüfen, ob die Wachstumsraten von PN während der Pubertät zunehmen. **Relevante Protokolländerungen** Nicht zutreffend.
-	**Methoden**	
3	Patientinnen und Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Stichprobenmethode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	Es wurden 33 Patienten in die Studie aufgenommen. Bei 15 Patienten konnte eine Wachstumsrate vor und während der Pubertät ermittelt werden. Von den 15 Patienten waren sechs Patienten weiblich und neun Patienten männlich. Die Studie wurde am Children´s Hospital of Philadelphia durchgeführt. **Einschlusskriterien** 1) Patienten mit NF1, die ins Langzeitprogramm des Children´s Hospital of Philadelphia aufgenommen waren und nach den NIH-Kriterien diagnostiziert wurden oder eine dokumentierte NF1-Genmutation nachweisen konnten. 2) Die Patienten mussten mindestens vier MRT-Aufnahmen vorweisen, zwei Aufnahmen zwei Jahren vor Erreichen des Ankergruppenalters und zwei Aufnahmen nach Ankergruppenalter. 3) Die Pubertät wurde anhand der Tanner-Stadien definiert, wie sie entweder von einem pädiatrischen Endokrinologen oder einem auf Neurofibromatose spezialisierten Arzt in der Krankenakte vermerkt wurden. **Ausschlusskriterien** 1) Patienten wurden ausgeschlossen, wenn der Pubertätsstatus nicht ausreichend dokumentiert war oder wenn der Patient zum Zeitpunkt der ersten MRT-Untersuchung bereits über Tanner-Stadium 3 hinaus war, um Patienten in den frühen Stadien der Pubertätsentwicklung zu erfassen. 2) Für alle Kohorten wurden Patienten ausgeschlossen, wenn sie zu irgendeinem Zeitpunkt zwischen dem Beginn der Pubertät oder dem 8. Lebensjahr (je nachdem, was zuerst eintrat) und dem 16. Lebensjahr eine Behandlung mit einem MEK-Inhibitor, Cabozantinib (multiple Tyrosinkinase-Inhibitor) oder pegyliertem Interferon erhielten. 3) Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie sich einer Debulking-Operation unterzogen hatten oder einen MEK-Inhibitor für einen Nicht-PN-Tumor erhielten.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)	Es wurde keine aktive Intervention durchgeführt.
5	Studienziel	**Primäre Studienziele** • Bestimmung der Wachstumsrate von PN vor und während der Pubertät in einer retrospektiven Kohorte von Kindern mit NF1.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**MRT-Untersuchung** • Es wurden drei relevante Zeiträume (Ankerkohorten) festgelegt (Pubertät, 9 Jahre und 11 Jahre). o Die Kohorten im Alter von 9 und 11 Jahren wurden als Schätzungen für die Pubertät ausgewählt, um einen umfassenden Vergleich mit der früheren Studie mit NCI-basierten Patienten zu ermöglichen. • Patienten wurden in eine Ankerkohorte aufgenommen, wenn sie mindestens zwei MRT-Untersuchungen für die Volumenanalyse in den zwei Jahren vor und in den zwei Jahren nach dem in Frage kommenden Anker zwischen dem 1. Januar 2002 und dem 31. Dezember 2020 hatten (insgesamt mindestens vier MRT-Untersuchungen). • Die Ankerbilder für die Analyse wurden innerhalb von drei Monaten vor oder nach der ersten Feststellung des Pubertätsbeginns im Alter von 9 Jahren und im Alter von 11 Jahren aufgenommen.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** Nicht zutreffend, da keine Fallzahlen bestimmt wurden.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Zufallisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
9	Verblendung	Nicht zutreffend, es wurde keine Verblindung vorgenommen.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit war der einzelne Patient.
11	Statistische Methoden	**Statistische und Analytische Methoden** • Es wurde eine lineare Regression durchgeführt, um die PN-Wachstumsrate für jeden Patienten in Bezug auf das Ziel-

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Tumorvolumen pro Patientengewicht (ml/kg/Monat), die absolute Volumenänderung (ml/Monat) und die prozentuale Änderung gegenüber dem Ausgangsvolumen (%/Monat) zu schätzen. • Als Ausgangsvolumen für die Präpubertären (vor dem 9. und vor dem 11. Lebensjahr) wurde das Volumen der ersten Untersuchung verwendet, die innerhalb des Zeitraums von zwei Jahren vor dem Ankerbild aufgenommen wurde. • Das Ausgangsvolumen für die Pubertären (9- und 11-Jährige) war das Ankerbildvolumen. • Für die deskriptive Statistik wurde, sofern nicht anders angegeben, der Mittelwert verwendet. • Um zu testen, ob es einen Unterschied in der Tumorwachstumsrate vor und nach der Pubertät gab, wurden die ermittelten Steigungen jedes Patienten individuell (vor der Pubertät/Pubertät, vor/nach dem 9. Lebensjahr und vor/nach dem 11. Lebensjahr) mit einem gepaarten t-Test oder einem Wilcoxon-Test für gepaarte Rangsummen verglichen. Die Daten wurden nach Geschlecht der Patienten und in einer auf distinct nodular lesions (DNL) beschränkten Kohorte analysiert. • Alle Analysen wurden mit Stata 15 (StataCorp) durchgeführt, und ein zweiseitiger p-Wert von < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. um mögliche Unterschiede zu bewerten.
	Ergebnisse	
12	Patientinnen und Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Von den 33 potenziell geeigneten Patienten konnten acht aufgrund unzureichender Bildqualität für die Volumenanalyse nicht ausgewertet werden. 25 Patienten wiesen eine für die Volumenanalyse ausreichende Bildqualität auf und wurden in ≥ 1 Ankerkohorte aufgenommen. Fünf Patienten, die für die Aufnahme in die Studie untersucht wurden, wurden aufgrund einer Behandlung mit einem MEK-Inhibitor als nicht geeignet eingestuft.
13	Rekrutierung	Die Patienten wurden aus dem Children´s Hospital of Philadelphia rekrutiert. Alle Patienten nahmen an einem Langzeitprogramm zur NF1 Versorgung teil. Die retrospektive Studie wurde von der institutionellen Prüfkommission genehmigt. Auf eine Einverständniserklärung wurde verzichtet.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
14	Deskriptive Daten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	Pubertäre Kohorte: Bei 15 Patienten (sechs weiblich, neun männlich) konnten die Steigungen des PN-Wachstums vor und während der Pubertät berechnet werden, hiervon wurde ein Patient aufgrund einer Tumorresektion ausgeschlossen. Altersbasierte Kohorte: 16 (sieben weiblich, neun männlich) der 25 Patienten erfüllten die Kriterien für die Aufnahme in die Analyse der 9-jährigen Ankergruppe. 17 Patienten (sechs weiblich, elf männlich) verfügten über ausreichende Daten für die Aufnahme in die Analyse der 11-jährigen Ankergruppe. Zehn Patienten (fünf weiblich, fünf männlich) verfügten über ausreichende longitudinale klinische und bildgebende Daten für einen kontinuierlichen altersbasierten Vergleich der Tumorwachstumsraten über die untersuchten Zeiträume hinweg (vor dem 9. Lebensjahr, 9–11 Jahre, ≥ 11 Jahre).
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten	Insgesamt konnten 15 Patienten in der Gruppe der pubertären Patienten, 16 Patienten in der Ankergruppe der 9-Jährigen und 17 Patienten in der Ankergruppe der 11-Jährigen für die prozentuale PN-Volumenänderung ausgewertet werden.

a: nach TREND 2004.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

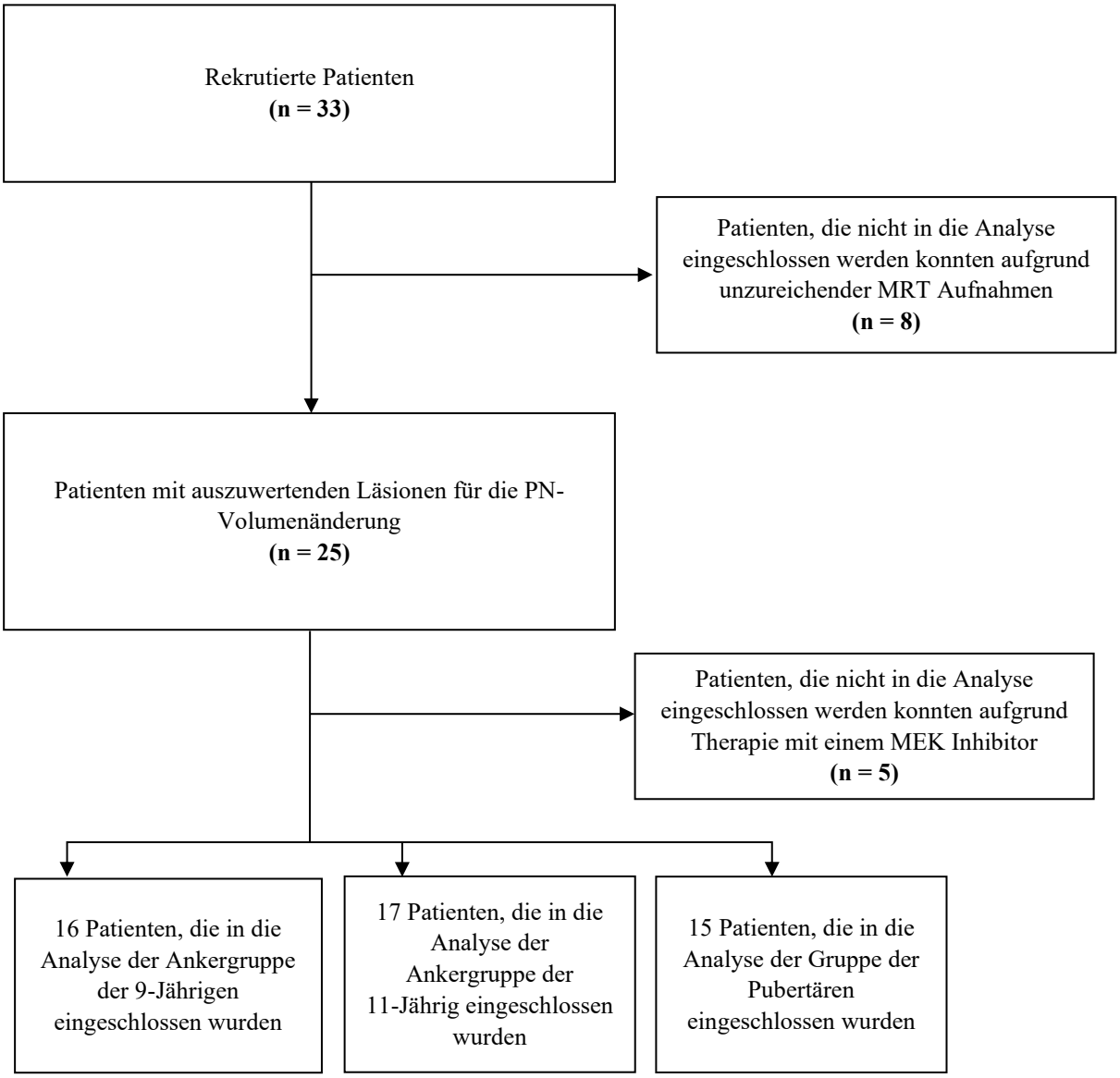


Abbildung 4-148: Patientenfluss zur Studie **Kotch et al. (2023)**

Tabelle 4-241 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Nguyen et al. (2012)**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	Die Studie von **Nguyen et al. (2012)** ist eine retrospektive Kohortenstudie. **Hintergrund** Es sollte die natürlich Wachstumsdynamik von internen plexiformen Neurofibromen (PNs) bei Patienten mit Neurofibromatose 1 (NF1) untersucht werden. Darüber hinaus wurde auch die Assoziation des Tumorauftretens hinsichtlich Geschlechtes und Alter analysiert. **Relevante Protokolländerungen** Nicht zutreffend.
-	**Methoden**	
3	Patientinnen und Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Stichprobenmethode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	Insgesamt wurden 201 NF1- Patienten in die Studie aufgenommen. Davon waren 113 weiblich und 88 männlich. Kinder wurden als Personen unter 18 Jahren und Erwachsene als Personen ab 18 Jahren definiert. Die Studie wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Deutschland durchgeführt. **Einschlusskriterien** 1) Patienten, die nach den diagnostischen Kriterien des National Institutes of Health eine NF1 diagnostiziert bekommen haben. 2) Es musste zwischen 2003 und 2008 ein Ganzkörper-MRT bei diesen Patienten durchgeführt worden sein. 3) Patienten, die vor der Studienteilnahme operiert worden waren, wurden nicht ausgeschlossen. **Ausschlusskriterien** 1) Diejenigen MRT-Untersuchungen von Patienten, die sich während der Studienteilnahme einer Operation unterzogen.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)	Es wurde keine aktive Intervention durchgeführt.
5	Studienziel	• Es sollte die natürliche Wachstumsdynamik von internen plexiformen Neurofibromen (PNs) bei Patienten mit Neurofibromatose 1 (NF1) untersucht werden. • Darüber hinaus wurde auch die Assoziation des Tumorauftretens hinsichtlich Geschlechtes und Alter analysiert.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	• Unselektierte NF1-Patienten unterschiedlichen Alters mit internen PNs wurden mittels volumetrischer Ganzkörper-MRT untersucht und das Tumorwachstum über einen medianen Zeitraum von 2,2 Jahre verfolgt. • Es wurde die Ganzkörper-Tumorbelastung, das Tumorvolumen und die Tumorwachstumsrate bestimmt. • Es erfolgten axiale Ganzkörper-MRT-Untersuchungen. Die Bilder wurden von der Oberseite des Kopfes bis zur Mitte der Wade aufgenommen. • PN, die kleiner als 0,3 cm im größten Durchmesser waren, wurden ausgeschlossen, da ihr Volumen auf den Ganzkörper-MRT-Bildern nicht genau beurteilt werden konnte. • Die Analyse des Tumorvolumens wurde mit der MedX-Software (v3.42) durchgeführt. o Die Differenz der Signalintensität in gesundem (niedrige Intensität) und Tumorgewebe (hohe Intensität) wurde verwendet, um die Tumorränder auf jeder axialen Schicht zu definieren und anschließend eine automatische Volumenberechnung durchzuführen. • War eine automatische Randabtastung für einen bestimmten Tumor nicht möglich, wurde eine manuelle Abtastung durchgeführt. • Die Zunahme des Tumorvolumens von mehr als 20 % pro Jahr im Vergleich zum vorherigen Volumen wird als signifikantes Tumorwachstum betrachtet.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** Nicht zutreffend, da keine Fallzahlen bestimmt wurden.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Zufallisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
9	Verblendung	Die Nuklearmediziner, die die PET-Aufnahmen qualitativ bewerteten waren gegenüber den klinischen und radiologischen Informationen verblindet und werteten die Aufnahmen unabhängig voneinander aus.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit war der einzelne Patient.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
11	Statistische Methoden	**Statistische und Analytische Methoden** • Aufgrund der unregelmäßigen Verteilung von Alter, Tumoranzahl, Tumorgröße und Tumorwachstumsrate wurden nicht-parametrische Spearman's rho Korrelationskoeffizienten verwendet, um die Beziehung der Wachstumsrate zu Tumorvolumen und Alter zu analysieren. • Chi-Quadrat und Mann-Whitney-U-Tests wurden für die Analyse der Assoziation des Tumorauftretens (Vorhandensein oder Fehlen im Ganzkörper-MRT) mit dem Geschlecht bzw. dem Alter verwendet. • Chi-Quadrat-Tests wurden verwendet, um die Assoziation des Tumorwachstums zur Altersgruppe zu analysieren. • Alle Berechnungen wurden mit SPSS v18.0 durchgeführt. • Als statistisch signifikant wurde ein P-Wert von $p \leq 0,05$ angesehen.
	Ergebnisse	
12	Patientinnen und Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Insgesamt wurden 201 Patienten mit NF1 in die Studie eingeschlossen und erhielten ein Ganzkörper-MRT. 100 der 201 Patienten, bei denen ein erste MRT-Untersuchung durchgeführt wurde, hatten eine oder mehrere interne PN, während die anderen 101 Patienten keine messbaren internen Tumore aufwiesen. 30 Patienten, die eine Basis-MRT erhielten, konnten nicht in die longitudinale Ganzkörperanalyse eingeschlossen werden, weil sie nicht zur Nachuntersuchung zurückkehrten, sie nach der ersten MRT einen oder mehrere Tumore operiert hatten oder weil die Bildqualität der Nachuntersuchung nicht ausreichend für eine volumetrische Analyse aller bei der ersten Untersuchung gemessenen Tumore war. Insgesamt wurden 375 Ganzkörper-MRT-Scans von 171 Patienten analysiert. Alle Patienten, die zwischen 2003 und 2008 ein Ganzkörper-MRT-Scan erhielten, wurden in die Studie aufgenommen.
13	Rekrutierung	Die Studie wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Deutschland durchgeführt. Das Projekt wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (Deutschland) geprüft und genehmigt. Die Aufnahme in die Studie erfolgte nach einer informierten Einwilligung zur Teilnahme.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
14	Deskriptive Daten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	Von den 201 eingeschlossenen Patienten konnten 30 nicht in die longitudinale Analyse eingeschlossen werden, weil sie nicht zur Nachuntersuchung erschienen, nach dem ersten MRT ein oder mehrere Tumore operiert wurden oder weil die Bildqualität der Nachuntersuchung nicht ausreichend für eine volumetrische Analyse aller bei der ersten Untersuchung gemessenen Tumore war.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten	Insgesamt wurden 375 Ganzkörper-MRT-Scans von 171 Patienten analysiert.
a: nach TREND 2004. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

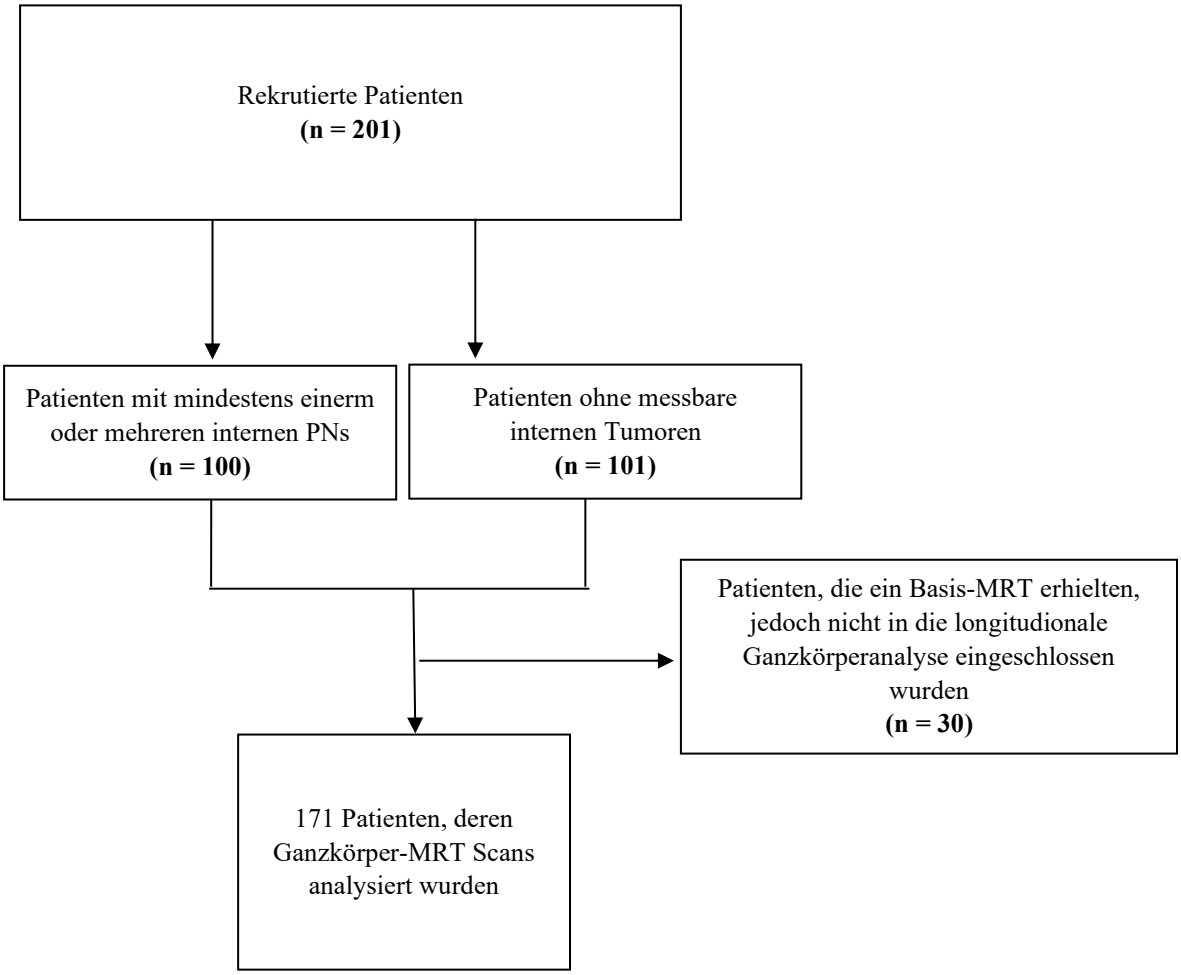


Abbildung 4-149: Patientenfluss zur Studie **Nguyen et al. (2012)**

Tabelle 4-242 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Nguyen et al. (2013)**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	Die Studie von **Nguyen et al. (2013)** ist eine retrospektive Kohortenstudie. **Hintergrund** Analyse der Wachstumsrate und Identifikation prognostischer Faktoren für die Progression von postoperativen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1). **Relevante Protokolländerungen** Nicht zutreffend.
-	**Methoden**	
3	Patientinnen und Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Stichprobenmethode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	Es wurden insgesamt 52 Patienten in die Studie eingeschlossen. Von diesen waren 26 weiblich und 26 männlich, mit insgesamt 56 PN. 24 Patienten waren jünger als 21 Jahre und 28 Personen waren 21 Jahre oder älter. Die Studie wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Deutschland durchgeführt. **Einschlusskriterien** 1) Pädiatrische und erwachsene Patienten mit einer diagnostizierten NF1 nach den Diagnosekriterien des National Institutes of Health. 2) Alle Patienten, die zwischen 1999 und 2010 am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Deutschland) aufgrund eines PNs behandelt wurden und bei denen mindestens ein PN operativ entfern wurde.
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)	Es wurde keine aktive Intervention durchgeführt.
5	Studienziel	• Analyse der Wachstumsrate und Identifikation prognostischer Faktoren für die Progression von postoperativen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1).
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	• Es wurden postoperativ mindestens 2 MRT-Untersuchungen (durchschnittlicher Abstand von 2,6 Jahren) im Mittel 1,7 Jahre nach dem chirurgischen Eingriff durchgeführt, um die Tumorvolumenveränderung pro Jahr zu bestimmen • Es erfolgten dreidimensionale volumetrische Tumoranalysen mit einem MRT-basierten Programm zur Tumorsegmentierung und volumetrischer Analyse. • Aufgrund unterschiedlich langer Nachbeobachtungszeiten wurde zusätzlich zur Veränderung des Tumorvolumens zu

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Baseline auch eine jährliche Änderungsrate des Volumens der PN berechnet. • Es sollten Risikofaktoren für die Tumorprogression identifiziert werden • Als signifikante Tumorprogression wurde eine Veränderung von mehr als +/- 20 % pro Jahr definiert • Es wurden prä- und postoperativ Untersuchungen durch zwei der Autoren bei allen Patienten durchgeführt. Folgende Kategorisierung wurde vorgenommen: • Präoperativ: Untersuchung auf tumorbedingte Symptome, mit einer Einteilung nach: o (i) funktionelles motorisches Defizit o (ii) funktionelles sensorisches Defizit o (iii) Schmerzen o (iv) Entstellung o (v) Rückenmarkskompression • Postoperativ: Erhebung nach verbliebenen, behobenen bzw. neu aufgetretenen tumorbedingten Symptomen und Zeichen, einschließlich des Vorliegens von chirurgischen Komplikationen • PNs wurden durch ihr Erscheinungsbild im MRT folgend charakterisiert: • Solitäre Knoten wurden als nodulär bezeichnet • Vielgestaltige unregelmäßig geformte PNs wurden als diffus bezeichnet • Tumore mit beiden Merkmalen wurden als diffus bezeichnet o Das Wachstumsmuster wurde folgend charakterisiert: o (i) oberflächlich versus tief o (ii) infiltrierend versus verdrängend o (iii) knotig versus diffus o (iv) gemischt • Die Studienergebnisse wurden nach folgenden Charakteristika aufbereitet und dargestellt: o Geschlecht; Alter bei erstem Scan in Jahren; Zeit zwischen Operation und Scan in Jahren; Tumornummer; Körperregion des Tumors; Tumortiefe; Wachstumstyp des Tumors; Tumortyp; Tumorvolumen bei erstem Scan in Milliliter; Tumorvolumen bei zweitem Scan in Milliliter; Volumenveränderung pro Jahr in %/Jahr; Zeit zwischen den beiden Scans; Operationsindikation; Operationsbedingte Komplikationen; Symptome nach der Operation; Anzahl zuvor erfolgter Operationen vor dem ersten Scan; Anzahl an Operationen nach dem ersten Scan; Zeit zwischen der letzten Operation vor und ersten Operation nach dem ersten Scan in Jahren

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** Nicht zutreffend, da keine Fallzahlen bestimmt wurden.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Zufallisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
9	Verblendung	Nicht zutreffen, es wurde keine Verblindung durchgeführt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit war der einzelne Patient.
11	Statistische Methoden	**Statistische und Analytische Methoden** • Die Häufigkeitsberechnung erfolgte anhand von Vierfeldertafeln • Zur Identifizierung von Tumormerkmalen, die mit der Tumorwachstumsrate assoziiert werden konnten, wurden lineare Regressionsmodelle mit dem Alter als kontinuierliche und kategoriale Variable (≤/> 21 Jahre) angewendet • Alle Berechnungen erfolgen mit SPSS Version 17 • Der statistisch signifikante p-Wert wurde auf ≤ 0,05 festgelegt
	Ergebnisse	
12	Patientinnen und Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Insgesamt wurden 52 in die Untersuchung eingeschlossen, von denen 24 Personen jünger als 21 Jahre und 28 Personen 21 Jahre oder älter gewesen sind. Es wurden keine Patienten ausgeschlossen oder eingeteilt.
13	Rekrutierung	Die Studie wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Deutschland durchgeführt. Die Aufnahme in die Studie erfolgte nach einer informierten Einwilligung und bei Erfüllung der angegeben Einschlusskriterien. Weitere Angaben hierzu wurden nicht gemacht. Das Projekt wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (Deutschland) geprüft und genehmigt.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
14	Deskriptive Daten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	Die Daten aller eingeschlossenen Patienten wurden bei der Analyse berücksichtigt. Alle Patienten aus dem Zeitraum 1999 bis 2010 wurden in die Studie aufgenommen.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten	Insgesamt wurden 52 in die Untersuchung eingeschlossen, von denen 24 Personen jünger als 21 Jahre und 28 Personen 21 Jahre oder älter gewesen sind. Es wurden keine Patienten ausgeschlossen
a: nach TREND 2004. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Es werden in der Veröffentlichung keine detaillierten Angaben zum Patientenfluss gemacht.

Tabelle 4-243 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **Well et al. (2021)**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	Die Studie von **Well et al. (2021)** ist eine retrospektive Kohortenstudie. **Hintergrund** Analyse der Genotyp-Phänotyp Korrelation bei Neurofibromatose Typ 1 unter der Annahme, dass große NF1-Gendeletionen zu einer hohen Tumorlast und einem verstärktem Tumorwachstum führen. Ziel der Studie war es, die Volumina und durchschnittlichen jährlichen Wachstumsraten von kutanen und subkutanen Neurofibromen und PN bei Patienten mit NF1-Gendeletionen zu bestimmen und diese mit NF1- Patienten ohne große Deletion des NF1-Gens zu vergleichen. Die Studie wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Deutschland durchgeführt. **Relevante Protokolländerungen** Nicht zutreffend.
-	**Methoden**	
3	Patientinnen und Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Stichprobenmethode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	Insgesamt wurden 38 Patienten (20 weiblich und 18 männlich) mit großen Deletionen des NF1-Gens in die Studiengruppen und 38 Patienten (20 weiblich und 18 männlich) ohne große Deletionen des NF1-Gens in die Kontrollgruppe in dieser Studie aufgenommen. Die Studienpopulation besteht somit aus 76 Patienten mit NF1. **Einschlusskriterien** 1) Erfüllung der diagnostischen Kriterien des NIH für NF-1 2) Genetische Analyse des NF1-Gens 3) Verfügbarkeit von mindestens einer Ganzkörper-MRT-Untersuchung zur Volumetrie **Ausschlusskriterien** 1) Unfähigkeit zur Durchführung von MRT-Untersuchungen 2) Fehlen einer genetischen Analyse 3) Patienten mit vermuteten oder bestätigten Mosaikdeletionen, um eine mögliche Verzerrung zu verhindern

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)	Es wurde keine aktive Intervention durchgeführt.
5	Studienziel	• Analyse der Genotyp-Phänotyp Korrelation bei Neurofibromatose Typ 1 unter der Annahme, dass große NF1-Gendeletionen zu einer hohen Tumorlast und einem verstärktem Tumorwachstum führen. Ziel der Studie war es, die Volumina und durchschnittlichen jährlichen Wachstumsraten von kutanen und subkutanen Neurofibromen und PN bei Patienten mit NF1-Gendeletionen zu bestimmen und diese mit NF1- Patienten ohne große Deletion des NF1-Gens zu vergleichen.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	• Die Untersuchung auf ganze Gendeletionen erfolgte mit Hilfe von mehreren intragenetischen Mikrosatelliten-Markern oder direkt mit einem Multiple-Ligation-abhängigen Primer-Amplifikationstest • Patienten ohne große Deletionen wurden zusätzlich durch direkte Sanger-Sequenzierung auf intragenetische Minor-NF1-Mutationen untersucht • Für die Subgruppenanalyse wurden die Patienten weiter nach dem Alter zum Zeitpunkt der ersten MRT-Untersuchung unterteilt: Kinder/Jugendliche (</= 18 Jahre) und Erwachsene (>18 Jahre) • Es wurden folgende MRT-Sequenzen durchgeführt: T1w TSE coronal, T2w TIRM coronal, T2w HASTe TIRM axial, T2w TSE sagittal. Hierbei wurden keine kontrastverstärkten Sequenzen durchgeführt • Alle MRT-Untersuchungen wurden hinsichtlich des Vorhandenseins von CNF oder PNF ausgewertet. PNF und diskrete Tumore stellen die interne Tumorlast dar • CNF wurden als singuläre kreisförmige und homogene hyperintense Läsionen, mit zufälliger kutaner oder subkutaner Verteilung identifiziert. Eine Unterscheidung von kutanen und subkutanen Neurofibromen war nicht zufriedenstellend möglich • PNF wurden als polylobulierte, hyperintense Massen identifiziert, die sich entlang peripherer Nerven ausbreiten • Die Volumetrie der Tumore wurde mit der MedX-Software durchgeführt. In einem zweiten Schritt wurde manuell eine Region von Interesse eingezeichnet, die die identifizierten Tumore umfasste. Die Software konturierte dann halbautomatisch einzelne Läsionen. Wenn eine halbautomatische Messung nicht möglich war, wurden die Tumore manuell mit dem integrierten Zeichenwerkzeug der MedX-Software nachgezeichnet • Die Volumetrie wurde für alle Patienten separat für CNF und PNF durchgeführt, dass die Bestimmung separater

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Volumina für beide ermöglichte. Die Summierung der CNF- und PNF-Volumina ermöglichte die Berechnung des Ganzkörpertumorvolumens • Bei 5 Personen aus der Typ-1-Studiengruppe und 5 Personen aus der Kontrollgruppe, wurde die Volumetrie von einem zweiten Leser wiederholt. Somit konnte die Inter-Rater-Reliabilität bewertet werden • Das Wachstum von Tumoren wurde berechnet, wenn zwei MRT-Untersuchungen vorlagen. Die Wachstumsrate wird als gemitteltes jährliches Wachstum in % pro Jahr angegeben. Eine Zunahme des Tumorvolumens > 20 % pro Jahr wurde als progressives Tumorwachstum betrachtet.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** Nicht zutreffend, da keine Fallzahlen bestimmt wurden.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Zufallisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um keine randomisierte Studie handelt.
9	Verblendung	Nicht zutreffend, es wurde keine Verblindung durchgeführt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit war der einzelne Patient.
11	Statistische Methoden	**Statistische und Analytische Methoden** • Kontinuierliche Variablen, die aus der Tumorvolumetrie abgeleitet wurden, werden als Median ± Interquartilsbereich dargestellt • Alle Variablen wurden mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft • Die Tumorvolumina (ml) wurden zwischen den Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Rangsummentest verglichen, da sie nicht normalverteilt waren. • Die Prävalenz der Tumore in beiden Gruppen wurde mittels Fishers exaktem Test verglichen. • Gemessene Volumina von Tumorphantomen wurden mit dem tatsächlichen Volumen durch einen gepaarten Student's t-Test verglichen. • Der Intraklassenkorrelationskoeffizient und der Variationskoeffizient wurden aus der wiederholten Volumetrie der Patienten berechnet. Alle Tests waren zweiseitig.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Die Tumorwachstumsraten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Rangsummentest verglichen, da keine Normalverteilung vorlag. • Patienten, die keine Tumore oder Untergruppen von Tumoren aufwiesen, wurden von der Berechnung der Tumorvolumina und Wachstumsraten ausgeschlossen. • Die statistische Analyse wurde mit GraphPad Prism 5.0 für Windows durchgeführt. • p-Werte < 0,05 wurden als signifikant angesehen.
	Ergebnisse	
12	Patientinnen und Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wurden insgesamt 38 Patienten mit großen NF1-Gendeletion als Studiengruppen aufgenommen. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der Studiengruppe wurden in zwei Untergruppen geteilt: • (1) Typ-1-Deletion-Gruppe mit 27 Patienten o 13 weiblich und 14 männlich o 8 Kinder/Jugendliche und 19 Erwachsene • (2) atypische-Deletionen-Gruppe mit 11 Patienten o 6 weiblich und 5 männlich o 3 Kinder/Jugendliche und 8 Erwachsene Zusätzlich wurde eine Kontrollgruppe aus alters- und geschlechtsgematchten Patienten ohne große Deletionen des NF1-Gens in die Studie aufgenommen. Hiervon waren 20 weiblich, 18 männlich und 12 Kinder/Jugendliche und 26 Erwachsene. Die Gesamte Studienpopulation besteht somit aus 76 Patienten mit NF1. 32 Personen der Studiengruppe (Typ1-Gruppe = 22 und atypische-Gruppe = 10) und 32 Personen der Kontrollgruppe erhielten MRT-Folgeuntersuchungen. Insgesamt 12 Personen aus beiden Gruppen erhielten nur eine MRT Untersuchung.
13	Rekrutierung	Die Studie wurde Health Insurance Portability and Accountability Act-konform durchgeführt und von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (Deutschland) genehmigt. Zusätzlich entspricht diese Studie den lokalen Datenschutzrichtlinien, sowie der Deklaration von Helsinki und deren spätere Änderungen. Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmern oder ihre gesetzlichen Vertreterinnen und Vertreter gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung. Die Studie wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf in Deutschland durchgeführt. Die MRT-Untersuchungen erfolgten im Rahmen der Standardversorgung zwischen September 2003 und März 2019.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
14	Deskriptive Daten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	Es konnten insgesamt 140 MRT-Untersuchungen von 76 Teilnehmern zu Baseline und 64 Teilnehmern bei Follow-up analysiert werden.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die vorliegende Studie ist eine retrospektive Kohortenstudie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten	Insgesamt wurden 38 Patienten mit großen Deletionen des NF1-Gens in die Studiengruppen und 38 Patienten ohne große Deletionen des NF1-Gens in die Kontrollgruppe in dieser Studie aufgenommen.
a: nach TREND 2004. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

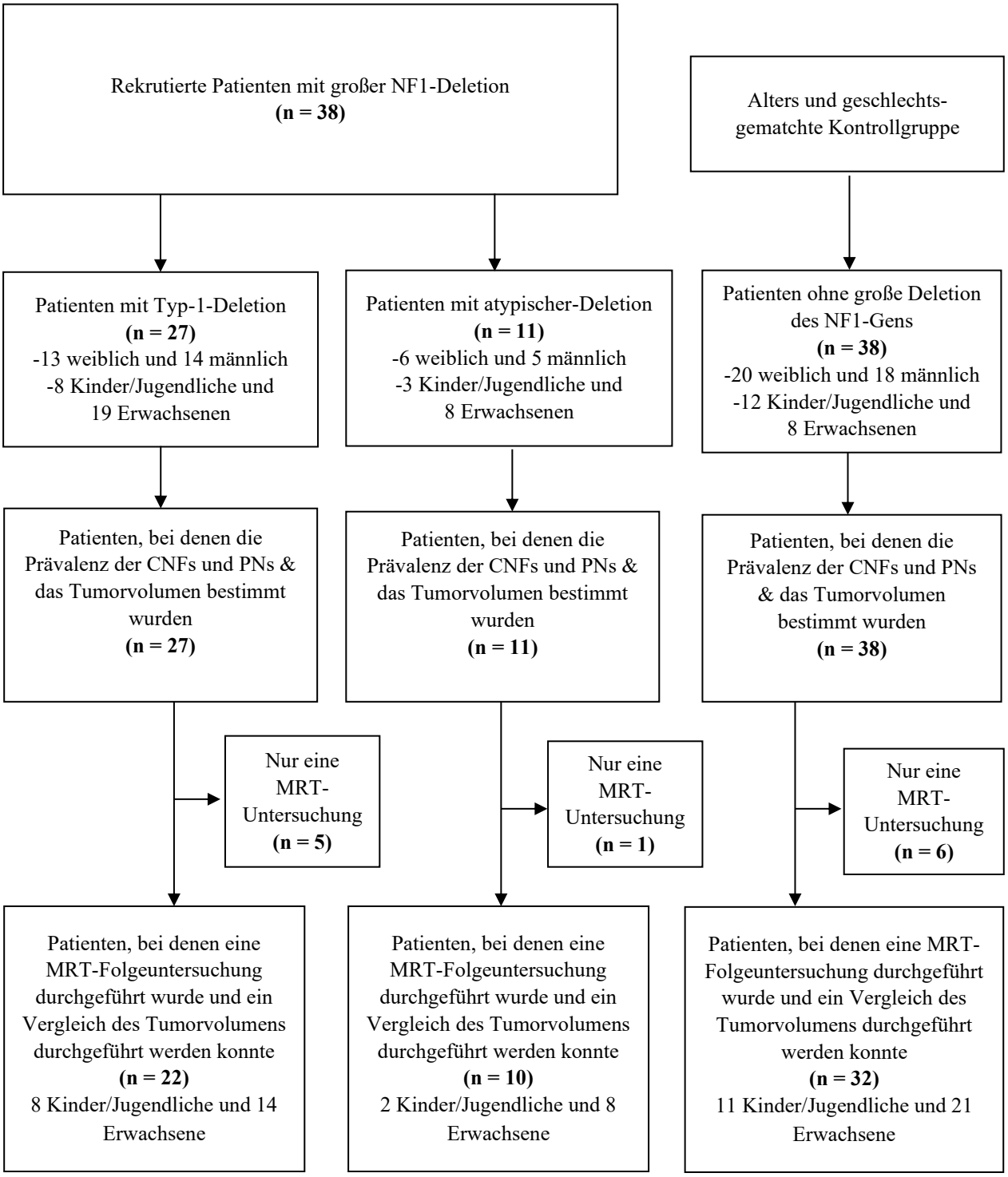


Abbildung 4-150: Patientenfluss zur Studie **Well et al. (2021)**

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-244 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie **SPRINT**

Studie: SPRINT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol – A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (**SPRINT** Phase II Stratum 1)	A
Statistical Analysis Plan – A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (**SPRINT** Phase II Stratum 1)	B
Clinical Study Report – A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (**SPRINT** Phase II Stratum 1)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINT** finden sich mit Ausnahme des einarmigen, offenen Studiendesigns keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist für nicht randomisierte Studien nicht durchzuführen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtmortalität wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Volumenänderung der Zielläsion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Volumenänderung wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Volumenänderung erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Volumenänderung der Zielläsion wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das Ansprechen wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des Ansprechens erfolgte in allen Studien mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Ansprechen wird daher als niedrig eingestuft (A, B. C).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das PFS wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des PFS erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des PFS unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Schmerz: NRS-11

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Schmerz wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Schmerzintensität erfolgte mittels der NRS-11-Skala, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Die Rücklaufquoten lagen bei 58,8 % bis 76,7 % für die Beantwortung aller Fragen. Mindestens eine Frage wurde jedoch, mit Ausnahme des Zyklus 61, zu jedem Zeitpunkt von mindestens 96,7 % der Patienten beantwortet. Zu Zyklus 61 war die Visite nur notwendig, wenn diese klinisch indiziert war. Folglich war auch kein hoher Rücklauf zu dieser Visite erwartbar, sodass insgesamt nur drei Patienten an der Beantwortung des Fragebogens teilnahmen. Die zu Baseline niedrigen Rücklaufquoten in Bezug auf alle beantworteten Fragen sind dadurch bedingt, dass einige Patienten bei der Untersuchung zu Baseline eine frühere Version der NRS-11-Schmerzskala (Version 1) erhielten, welche nicht spezifisch die Schmerzen der von dem Prüfarzt gewählten Zielläsion abfragte. Stattdessen wurden, wie auch bei Patienten, die eine neuere Version (Version 2) ausfüllten, zusätzlich die Schmerzen in den Kategorien „Schmerzen eines selbst-gewählten PN“, „Gesamttumorschmerz“ und „Gesamtschmerz“ abgefragt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Schmerz anhand des NRS-11 wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Schmerz: Zeit bis zur Schmerzlinderung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Schmerz wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Zeit bis zur Schmerzlinderung erfolgte mittels der NRS-11-Skala, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Die Rücklaufquoten lagen für die Beantwortung von mindestens einer Frage bei 96,7 %. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Zeit bis zur Schmerzliderung wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Schmerz: Pain Interference Index (PII)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Schmerz wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Beeinträchtigung des Schmerzes erfolgte anhand des PII, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Die Erhebung der Beeinträchtigung durch Schmerzen wurde bei Patienten im Alter von 8–18 Jahren bei Baseline selbstberichtet und bei Patienten im Alter von 5–18 Jahren bei Baseline elternberichtet erhoben. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Zudem waren die Rücklaufquoten für die Studie **SPRINT** sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII durchgehend über 90 % für die Beantwortung aller Fragen. Zu Zyklus 61 war die Visite nur notwendig, wenn diese klinisch indiziert war. Folglich war auch kein hoher Rücklauf zu dieser Visite erwartbar, sodass insgesamt nur zwei (selbstberichtet) bzw. drei (elternberichtet) Patienten an der Beantwortung des Fragebogens teilnahmen.

Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Beeinträchtigung durch den Schmerz anhand des PII wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Motorfunktion: PROMIS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Motorfunktion erhoben mittels PROMIS wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der selbstberichteten Motorfunktion erfolgte mittels PROMIS, welches ein valides und anerkanntes Instrument ist. Da der PROMIS objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Motorfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Zudem wurde bei der Studie **SPRINT** der komplette Fragebogen von über 75 % der Patienten (mit Ausnahme des Zyklus 37 der elternberichteten Itembank Mobilität (5 bis 7 Jahre)) und für mindestens eine Frage konsistent von ebenfalls über 75 % der Patienten beantwortet.

Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorfunktion: PROMIS wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Motorfunktion: MMT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Motorfunktion erhoben mittels MMT wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Kraft eines einzelnen Muskels oder einer Muskelgruppe erfolgte mittels MMT, welches ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Da der MMT objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Muskelkraft unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorfunktion: MMT wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Motorfunktion: ROM

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Motorfunktion erhoben mittels ROM wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Bewegungsfreiheit wird objektiv erfasst, daher erfolgt die Beurteilung dieses Endpunkts unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorfunktion: ROM wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Motorfunktion erhoben mittels Grooved Pegboard-Test wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Die Erhebung des Grooved-Pegboard-Tests wurde bei Patienten von 5–18 Jahren mit PN der oberen Extremitäten oder zervikaler/oberer thorakaler Rückenmarkskompression durchgeführt. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Der Geschicklichkeitstest erfolgt mittels Grooved-Pegboard, welches ein valides und etabliertes Instrument zur Quantifizierung der Geschicklichkeit darstellt. Da der Grooved-Pegboard-Test objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Geschicklichkeit unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorfunktion: Grooved Pegboard-Test wird daher als niedrig eingestuft. (A, B, C).

Endpunkt: Motorfunktion: Greifkraft und Schlüsselgriff

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Motorfunktion erhoben mittels Greifkraft und Schlüsselgriff wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Da die Messung der Greifkraft und der Kraft des Schlüsselgriffs mittels eines Dynamometers erfolgt, ist diese objektiv. Somit erfolgte die Beurteilung des Endpunktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorfunktion: Greifkraft und Motorfunktion wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Motorfunktion erhoben mittels Beinlängendiskrepanz wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Da die Messung der Beinlängendiskrepanz objektiv ist, erfolgte die Beurteilung des End-punktes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorfunktion: Beinlängendiskrepanz wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Sehfähigkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Sehfähigkeit wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Sehfähigkeit wird objektiv durch Bestimmung der Sehschärfe mittel HOTV-Sehtesttafel oder Teller-Acuity-Sehtesttafel sowie der Bestimmung des Exophthalmus erfasst. Es handelt sich hierbei um valide und etablierte Standarduntersuchungen, daher erfolgt die Beurteilung dieser Endpunkte unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Sehfähigkeit wird daher als niedrig eingestuft. (A, B, C).

Endpunkt: Atemfunktion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Atemfunktion wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Atemfunktion wird objektiv mittel $FEV_{1/0,75}$, R_{20} und dem AHI erfasst. Es handelt sich hierbei um valide und etablierte Standarduntersuchungen. Daher erfolgt die Beurteilung dieser Endpunkte unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Atemfunktion wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Darm- und Blasenfunktion: DVQ

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Darm- und Blasenfunktion erhoben mittels DVQ wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Darm- und Blasenfunktion wurde mittels des DVQ erhoben, einem etablierten Instrument. Die Rücklaufquoten für den selbstberichteten DVQ sind mit unter 20 % niedrig. Die Rücklaufquote für den elternberichteten DVQ sind jedoch durchgehend hoch, alle Fragen wurden konsistent von mindestens 60 % der Eltern, mindestens eine Frage von mindestens 80 % der Eltern beantwortet. Der DVQ wird objektiv erfasst, daher erfolgt die Beurteilung der Darm- und Blasenfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Blase- und Darmfunktion anhand des DVQ wird daher als niedrig eingestuft. (A, B, C).

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand: Symptomcheckliste

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Symptomcheckliste wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt.

Die Erfassung des Vorhandenseins und des Ausmaßes der Symptome erfolgte anhand einer Symptomcheckliste. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Symptome unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind für die Checkliste konsistent von über 80 % der Patienten Angaben zu mindestens einem Symptom vorhanden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Symptomcheckliste wird daher als niedrig eingestuft. (A, B, C).

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand: Gehfähigkeit: 6MWT

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Ausdauer erhoben mittels 6MWT wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Bei dem 6MWT handelt es sich um ein valides und etabliertes Instrument, daher erfolgt die Beurteilung dieses Endpunkts unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gehfähigkeit anhand des 6MWT wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand: Global Impression of Change (GIC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt GIC wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Der GIC wird objektiv erfasst, somit erfolgt die Beurteilung der Veränderung des Gesundheitszustandes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Zudem sind in der Studie SPRINT für den GIC mit Ausnahme für Zyklus 49 von über 70 % der Patienten bzw. der Eltern vollständige Angaben vorhanden. Von über 88 % der Patienten für den selbstberichteten sowie den elternberichteten GIC wurde mindestens eine der Fragen beantwortet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts GIC wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: PedsQL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der PedsQL wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Der PedsQL ist ein valider und etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Da er objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Lebensqualität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Bei der Studie SPRINT sind zudem zu jedem Zeitpunkt (mit Ausnahme von Zyklus 3 und 5) alle Fragen für den selbstberichteten PedsQL von über 70,0 % der Patienten beantwortet worden. Mindestens eine Frage wurde für den selbstberichteten PedsQL von über 95,0 % beantwortet. Für den elternberichteten PedsQL sind ebenso hohe Rücklaufquoten zu den einzelnen Visiten (z. B. überwiegend über 90 % für die Beantwortung von mindestens einer Frage) zu beobachten.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PedsQL wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINT** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI CTCAE Kriterien. Demnach erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Tabelle 4-245 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie **D1346C00013**

Studie: D1346C00013

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol – **D1346C00013**: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN).	A
Statistical Analysis Plan – **D1346C00013**: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN).	B
Clinical Study Report – **D1346C00013**: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN).	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00013** finden sich mit Ausnahme des einarmigen, offenen Studiendesigns keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist für nicht randomisierte Studien nicht durchzuführen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurde in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtmortalität wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Volumenänderung der Zielläsion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurde in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Volumenänderung wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Volumenänderung erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Volumenänderung der Zielläsion wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurde in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das Ansprechen wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des Ansprechens erfolgte in allen Studien mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Ansprechen wird daher als niedrig eingestuft (A, B. C).

Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand: Clinical Global Impression of Change (CGIC)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurde in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Endpunkt CGIC wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Der GIC wird objektiv erfasst, somit erfolgt die Beurteilung der Veränderung des Gesundheitszustandes unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts CGIC wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: PedsQL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurde in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der PedsQL wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Der PedsQL ist ein valider und etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Da er objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Lebensqualität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Für die Studie **D1346C00013** lag die Rücklaufquote bei 100,0 %, basierend auf der Anzahl an Patienten/Eltern von denen erwartet wurde, dass sie den PedsQL ausfüllen.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PedsQL wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00013** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurde in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI CTCAE Kriterien. Demnach erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Tabelle 4-246 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie **D1346C00011**

Studie: D1346C00011

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol – **D1346C00011**: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN).	A
Statistical Analysis Plan – **D1346C00011**: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN).	B
Clinical Study Report – **D1346C00011**: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib (a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase [MEK] 1 Inhibitor) in Chinese Paediatric and Adult Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN).	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **D1346C00011** finden sich mit Ausnahme des einarmigen, offenen Studiendesigns keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist für nicht randomisierte Studien nicht durchzuführen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C, D).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C, D).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtmortalität wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Volumenänderung der Zielläsion

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C, D).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Volumenänderung wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Volumenänderung erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Volumenänderung der Zielläsion wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Ansprechen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das Ansprechen wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde in allen Studien adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des Ansprechens erfolgte in allen Studien mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Ansprechen wird daher als niedrig eingestuft (A, B. C).

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Das PFS wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung des PFS erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des PFS unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PFS wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Schmerz: Pain Interference Index (PII)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der Schmerz wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der Beeinträchtigung des Schmerzes erfolgte anhand des PII, welche ein valides und anerkanntes Instrument darstellt. Die Erhebung der Beeinträchtigung durch Schmerzen wurde bei Patienten im Alter von 8–18 Jahren bei Baseline selbstberichtet und bei Patienten im Alter von 5–18 Jahren bei Baseline elternberichtet erhoben. Da sie objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Schmerzintensität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Zudem waren die Rücklaufquoten der Studie **D1346C00011** sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII durchgehend bei 100 %.

Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Beeinträchtigung durch den Schmerz anhand des PII wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Motorfunktion: PROMIS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die Motorfunktion erhoben mittels PROMIS wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Erhebung der selbstberichteten Motorfunktion erfolgte mittels PROMIS, welches ein valides und anerkanntes Instrument ist. Da der PROMIS objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Motorfunktion unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Zudem waren die Rücklaufquoten in der Studie **D1346C00011** sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PROMIS durchgehend bei 100 %.

Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Motorfunktion: PROMIS wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: PedsQL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Der PedsQL wurde anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Der PedsQL ist ein valider und etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität. Da er objektiv erfasst wird, erfolgt die Beurteilung der Lebensqualität unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar.

Für die Studie **D1346C00011** lag die Rücklaufquote bei 100,0 %, basierend auf der Anzahl an Patienten/Eltern von denen erwartet wurde, dass sie den PedsQL ausfüllen.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts PedsQL wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **D1346C00011** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand des Analyse-Sets ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI CTCAE Kriterien. Demnach erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Tabelle 4-247 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **D1346C00015**

Studie: D1346C00015

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol: A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). Data on File. 2025.	A
Clinical Study Report: A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). Data on File. Stand: 13.12.2022. 2022.	B
Clinical Study Report Addendum: A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). Clinical Study Report Addendum. Data on File. Stand: 2023.	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien**

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie D1346C00015 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie D1346C00015 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie D1346C00015 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie D1346C00015 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie D1346C00015 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie D1346C00015 liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie D1346C00015 finden sich mit Ausnahme des einarmigen, offenen Studiendesigns keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist für nicht randomisierte Studien nicht durchzuführen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie D1346C00015 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand des Sicherheitsanalyse-Set ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtmortalität wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie D1346C00015 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen (A, B, C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt UE stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Tabelle 4-248 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **SPRINKLE**

Studie: SPRINKLE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE)	A
Statistical Analysis Plan: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE)	B
Clinical Study Report: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien**

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie SPRINKLE liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie SPRINKLE finden sich mit Ausnahme des einarmigen, offenen Studiendesigns keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist für nicht randomisierte Studien nicht durchzuführen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand des Sicherheitsanalyse-Set ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtmortalität wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINKLE** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt UE stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand des Sicherheitsanalyse-Set ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Tabelle 4-249 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **ESR-17-12847**

Studie: ESR-17-12847

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol: Safety and efficacy of Selumetinib in Korean patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas (ESR-17-12847)	A
Kim et al. (2024), Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien**

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ESR-17-12847 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie ESR-17-12847 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie ESR-17-12847 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ESR-17-12847 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ESR-17-12847 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie ESR-17-12847 liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie ESR-17-12847 finden sich mit Ausnahme des einarmigen, offenen Studiendesigns keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist für nicht randomisierte Studien nicht durchzuführen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ESR-17-12847 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B).

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen (B).

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B).

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand des Sicherheitsanalyse-Set ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtmortalität wird daher als niedrig eingestuft (A, B).

Endpunkt: Volumenänderung der Zielläsion

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ESR-17-12847 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B).

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen (B).

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B).

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten. (A, B).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenänderung erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgte die Beurteilung des Tumoransprechens unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention. Die Ergebnisse sind folglich als reproduzierbar und valide einzustufen. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Volumenänderung der Zielläsion wird daher als niedrig eingestuft (A, B).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ESR-17-12847 handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B).

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen (B).

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B).

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt UE stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE wird daher als niedrig eingestuft (A, B).

Tabelle 4-250 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Fisher et al. (2008)**

Studie: Fisher et al. (2008)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
The role of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting plexiform neurofibroma progression	**Fisher et al. (2008)**

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei Fisher et al. (2008) handelt es sich um eine einarmige Studie.

1.
für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei **Fisher et al. (2008)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.
für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei **Fisher et al. (2008)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Fisher et al. (2008) ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Fisher et al. (2008) ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Fisher et al. (2008) ist eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung der Wachstumsrate unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Wachstumsrate wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Tabelle 4-251 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Kotch et al. (2023)**

Studie: Kotch et al. (2023)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Retrospective Cohort Analysis of the Impact of Puberty on Plexiform Neurofibroma Growth in Patients with Neurofibromatosis Type 1	**Kotch et al. (2023)**

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei **Kotch et al., (2023)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei **Kotch et al. (2023)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei **Kotch et al. (2023)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Kotch et al. (2023) ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Kotch et al. (2023) ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Kotch et al. (2023) ist eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung der Wachstumsrate unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Wachstumsrate wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Tabelle 4-252 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Nguyen et al. (2012)**

Studie: Nguyen et al. (2012)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1	**Nguyen et al. (2012)**

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei **Nguyen et al. (2012)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei **Nguyen et al. (2012)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei **Nguyen et al. (2012)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nguyen et al. (2012) ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nguyen et al. (2012) ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nguyen et al. (2012) ist eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung der Wachstumsrate unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Wachstumsrate wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Tabelle 4-253 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Nguyen et al. (2013)**

Studie: Nguyen et al. (2013)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery	**Nguyen et al. (2013)**

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei **Nguyen et al. (2013)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei **Nguyen et al. (2013)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei **Nguyen et al. (2013)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nguyen et al. (2013) ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nguyen et al. (2013) ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Nguyen et al. (2013*)* ist eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung der Wachstumsrate unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Wachstumsrate wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Tabelle 4-254 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **Well et al. (2021)**

Studie: Well et al. (2021)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type-1: NF1 whole gene deletions lead to high tumor-burden and increased tumor-growth	**Well et al. (2021)**

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei **Well et al. (2021)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei **Well et al. (2021)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei **Well et al. (2021)** handelt es sich um eine einarmige Studie.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Well et al. (2021*)* ist eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Well et al. (2021) ist eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene erfolgt nicht für einarmige Studien

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Tumoransprechen

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Well et al. (2021) ist eine offene Studie.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten werden in die Analyse eingeschlossen, die den Analysekriterien entsprechen.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine sonstigen Aspekte vor, die das Verzerrungspotential beeinflussen könnten.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung der Volumenveränderung der Zielläsion und allen darauf basierenden Endpunkten erfolgte mittels volumetrischem MRT, welches eine objektive Erfassung des Volumens ermöglicht. Daher erfolgt die Beurteilung der Wachstumsrate unabhängig vom Studiendesign und der Kenntnis der Intervention und die Ergebnisse sind grundsätzlich reproduzierbar. Aus diesen Gründen schränkt das einarmige Studiendesign der eingeschlossenen Studie die Ergebnissicherheit dieses Endpunkts nicht ein. Das Verzerrungspotenzial der Wachstumsrate wird insgesamt als niedrig und die Aussagesicherheit der Ergebnisse als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: