

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Selumetinib (Koselugo®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Anhang 4-G2

Studie D1346C00013

*Finaler Datenschnitt vom 23. Dezember 2022 –
weitere Auswertungen*

Stand: 14.11.2025

Inhaltsverzeichnis

Anhang 4-G2 Studie D1346C00013 – weitere Auswertungen.....	2
1 Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	2
1.1 Endpunkt PedsQL	2
1.1.1 Rücklaufquoten für den PedsQL – Elternberichtet	2
1.1.2 PedsQL Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet	3
2 Endpunktkategorie Sicherheit.....	10
2.1 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse	10
2.1.1 Adverse Events of Special Interest (AESI)	10
2.1.1.1 Operationalisierung Adverse Events of Special Interest (AESI) in der Studie D1346C00013.....	10
2.1.1.2 Gesamtraten Adverse Events of Special Interest (AESI)	11

Anhang 4-G2 Studie D1346C00013 – weitere Auswertungen**1 Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität****1.1 Endpunkt PedsQL****1.1.1 Rücklaufquoten für den PedsQL – Elternberichtet**Tabelle 1: Rücklaufquoten für „PedsQL – elternberichtet“ aus der Studie **D1346C00013**

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID		
D1346C00013 Datenschnitt: 23. Dezember 2022	Safety-Population N = 12		
	Erwartete Antworten, N*	Alle Fragen beantwortet, n (%)^b	≥ eine Frage beantwortet, n (%)
PedsQL – elternberichtet			
Baseline	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 3	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 5	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 7	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 9	12	12 (100,0)	12 (100,0)
Zyklus 13	12	12 (100,0)	12 (100,0)
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)
BID: Zweimal täglich; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory. * Patienten mit erwarteter Antwort. Quelle: 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.			

1.1.2 PedsQL Veränderung gegenüber Baseline – Elternberichtet

Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt „PedsQL“ – elternberichtet aus der Studie
D1346C00013

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
D1346C00013 Datenschnitt: 23. Dezember 2022	Safety-Population N = 12	
	Absoluter Wert (transformierte Skala)	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max
Körperliche Funktion		
Baseline (N = 12)	85,42 ± 18,189 93,75 43,8–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	89,58 ± 13,414 90,63 53,1–100,0	4,17 ± 9,640 3,13 -12,5–21,9
Zyklus 5 (N = 12)	88,02 ± 8,618 85,94 71,9–100,0	2,60 ± 13,901 0 -15,6–28,1
Zyklus 7 (N = 12)	87,24 ± 14,068 92,19 62,5–100,0	1,82 ± 8,370 1,56 -12,5–18,8
Zyklus 9 (N = 12)	88,80 ± 10,944 93,75 71,9–100,0	3,39 ± 12,533 1,56 -18,8–34,4
Zyklus 11 (N = 12)	85,68 ± 14,068 92,19 59,4–100,0	0,26 ± 11,185 0 -18,8–28,1
Zyklus 13 (N = 12)	82,81 ± 16,347 87,5 43,8–100,0	-2,60 ± 14,526 -3,13 -28,1–34,4
Zyklus 17 (N = 12)	89,32 ± 10,944 92,19 65,6–100,0	3,91 ± 11,395 0 -9,4–34,4
Zyklus 21 (N = 12)	90,36 ± 10,531 93,75 68,8–100,0	4,95 ± 12,813 3,13 -18,8–34,4

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
D1346C00013 Datenschnitt: 23. Dezember 2022	Safety-Population N = 12	
	Absoluter Wert (transformierte Skala)	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)
	Mittelwert ± s	Mittelwert ± s
	Median	Median
	Min–Max	Min–Max
Zyklus 25 (N = 12)	88,28 ± 16,596 93,75 40,6–100,0	2,86 ± 18,438 0 -21,9–50,0
Emotionale Funktion		
Baseline (N = 12)	85,83 ± 11,645 87,5 65,0–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	92,92 ± 8,908 97,5 75,0–100,0	7,08 ± 6,895 5 0,0–20,0
Zyklus 5 (N = 12)	85,83 ± 15,497 90 50,0–100,0	0,00 ± 17,581 2,5 -50,0–20,0
Zyklus 7 (N = 12)	89,17 ± 11,645 92,5 70,0–100,0	3,33 ± 12,851 5 -30,0–20,0
Zyklus 9 (N = 12)	86,67 ± 12,123 90 70,0–100,0	0,83 ± 14,899 2,5 -20,0–20,0
Zyklus 11 (N = 12)	90,42 ± 10,967 95 70,0–100,0	4,58 ± 10,104 5 -15,0–25,0
Zyklus 13 (N = 12)	91,25 ± 10,687 97,5 75,0–100,0	5,42 ± 13,392 5 -20,0–25,0
Zyklus 17 (N = 12)	89,58 ± 12,147 95 70,0–100,0	3,75 ± 12,636 5 -30,0–20,0
Zyklus 21 (N = 12)	94,17 ± 8,483 97,5 75,0–100,0	8,33 ± 10,517 5 -5,0–25,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
D1346C00013 Datenschnitt: 23. Dezember 2022	Safety-Population N = 12	
	Absoluter Wert (transformierte Skala)	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)
	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25 (N = 12)	89,58 ± 15,588 100 65,0–100,0	3,75 ± 11,506 2,5 -20,0–25,0
Soziale Funktion		
Baseline (N = 12)	84,58 ± 14,216 85 65,0–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	83,75 ± 16,804 90 55,0–100,0	-0,83 ± 12,401 0,00 -30,0–15,0
Zyklus 5 (N = 12)	84,17 ± 13,624 82,5 65,0–100,0	-0,42 ± 13,728 0,00 -30,0–30,0
Zyklus 7 (N = 12)	82,92 ± 14,841 82,5 55,0–100,0	-1,67 ± 8,616 -2,50 -15,0–15,0
Zyklus 9 (N = 12)	85,00 ± 12,613 87,5 70,0–100,0	0,42 ± 15,877 0 -30,0–25,0
Zyklus 11 (N = 12)	90,83 ± 11,839 95 65,0–100,0	6,25 ± 13,336 0 -10,0–35,0
Zyklus 13 (N = 12)	87,50 ± 12,340 90 65,0–100,0	2,92 ± 15,733 0 -25,0–35,0
Zyklus 17 (N = 12)	89,58 ± 13,728 97,5 60,0–100,0	5,00 ± 10,660 2,5 -10,0–25,0
Zyklus 21 (N = 12)	92,08 ± 11,172 100 75,0–100,0	7,50 ± 14,538 0 -10,0–35,0

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
D1346C00013 Datenschnitt: 23. Dezember 2022	<i>Safety-Population</i> N = 12	
	Absoluter Wert (transformierte Skala)	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)
	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25 (N = 12)	88,75 ± 12,454 95 70,0–100,0	4,17 ± 16,765 0 -25,0–35,0
Schulische Funktion		
Baseline (N = 12)	82,92 ± 12,332 85 65,0–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	82,92 ± 14,687 90 55,0–95,0	0,00 ± 12,060 0 -30,0–20,0
Zyklus 5 (N = 12)	81,25 ± 12,636 82,5 55,0–100,0	-1,67 ± 13,872 0,00 -30,0–25,0
Zyklus 7 (N = 12)	80,00 ± 14,771 80 55,0–100,0	-2,92 ± 12,147 -2,50 -25,0–15,0
Zyklus 9 (N = 12)	82,92 ± 16,020 85 50,0–100,0	0,00 ± 17,189 -2,5 -35,0–30,0
Zyklus 11 (N = 12)	84,58 ± 11,766 87,5 60,0–100,0	1,67 ± 11,742 -2,5 -15,0–30,0
Zyklus 13 (N = 12)	84,58 ± 12,332 87,5 65,0–100,0	1,67 ± 12,123 0 -20,0–30,0
Zyklus 17 (N = 12)	84,58 ± 16,161 87,5 50,0–100,0	1,67 ± 14,035 2,5 -30,0–20,0
Zyklus 21 (N = 12)	89,58 ± 10,544 95 70,0–100,0	6,67 ± 15,126 2,5 -15,0–35,0

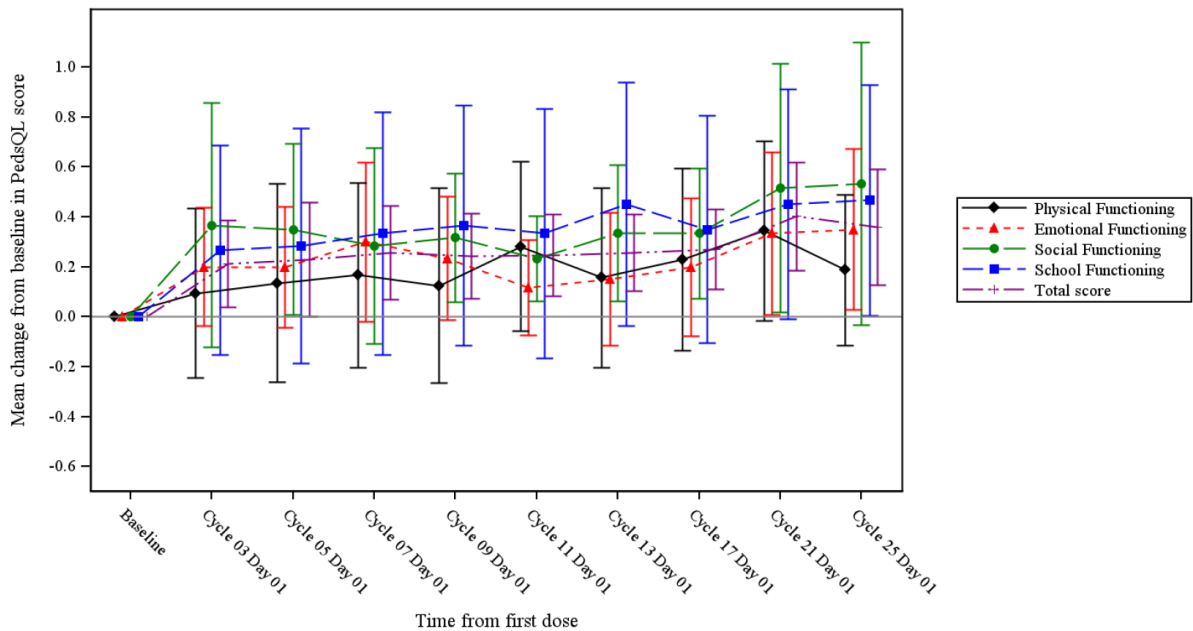
Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
D1346C00013 Datenschnitt: 23. Dezember 2022	Safety-Population N = 12	
	Absoluter Wert (transformierte Skala)	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)
	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25 (N = 12)	87,08 ± 14,532 92,5 60,0–100,0	4,17 ± 14,115 0 -20,0–35,0
Gesamtscore		
Baseline (N = 12)	84,78 ± 12,332 86,41 59,8–100,0	–
Zyklus 3 (N = 12)	87,59 ± 9,999 87,5 68,5–98,9	2,81 ± 7,187 3,26 -15,2–13,0
Zyklus 5 (N = 12)	85,24 ± 7,967 84,24 73,9–100,0	0,45 ± 11,329 1,09 -17,4–26,1
Zyklus 7 (N = 12)	85,14 ± 9,581 88,04 68,5–100,0	0,36 ± 7,377 -1,63 -10,9–12,0
Zyklus 9 (N = 12)	86,23 ± 9,581 85,33 72,8–100,0	1,45 ± 11,829 2,17 -19,6–26,1
Zyklus 11 (N = 12)	87,59 ± 10,127 90,76 67,4–100,0	2,81 ± 9,837 1,09 -8,7–29,3
Zyklus 13 (N = 12)	86,05 ± 10,362 88,59 66,3–100,0	1,27 ± 11,687 1,09 -13,0–31,5
Zyklus 17 (N = 12)	88,41 ± 8,563 89,67 73,9–100,0	3,62 ± 7,952 4,89 -8,7–16,3
Zyklus 21 (N = 12)	91,39 ± 8,539 95,11 73,9–100,0	6,61 ± 10,9825 4,35 -7,6–31,

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID	
D1346C00013 Datenschnitt: 23. Dezember 2022	Safety-Population	
	N = 12	
	Absoluter Wert (transformierte Skala)	Veränderung gegenüber Baseline (transformierte Skala)
	Mittelwert ± s Median Min–Max	Mittelwert ± s Median Min–Max
Zyklus 25 (N = 12)	88,41 ± 11,838 92,93 65,2–100,0	3,62 ± 13,468 1,09 -12,0–38,0
BID: Zweimal täglich; s: Standardabweichung. Quelle: 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.		

Study Code: D1346C00013 Phase I
DBL3_all_data Data Cut-Off 2022-12-23

Page 1 of 1

Figure 14.2.6.13 Mean change from baseline of PedsQL self-report total and domain scores over time - raw scores
(Safety analysis set - All data)



Note: This output uses all data available until the date of data cut-off.
Subjects aged 5 to 17 years completed the self-report questionnaire.
Error bars represent 95% confidence intervals for each respective mean change from baseline.
Higher scores indicate better quality of life, so an increase in score is favourable.
Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of study treatment.

Abbildung 1: PedsQL – elternberichtet – Mittlere Veränderung gegenüber Baseline im Studienverlauf aus der Studie **D1346C00013**

Quelle: 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.

2 Endpunktkategorie Sicherheit

2.1 Endpunkt Unerwünschte Ereignisse

2.1.1 Adverse Events of Special Interest (AESI)

2.1.1.1 Operationalisierung Adverse Events of Special Interest (AESI) in der Studie D1346C00013

Tabelle 3: Operationalisierung Adverse Events of Special Interest (AESI) in der Studie D1346C00013

AESI Medical Concept	MedDRA Preferred Terms (PTs) defining the AESI Medical Concept
Ocular toxicity	Chorioretinopathy (central serous retinopathy [CSR]), Retinal detachment, Retinal tear, Vision blurred, Visual impairment, Vitreous floaters, Photopsia, Eye disorder, Photophobia, Retinal vein occlusion (RVO), Detachment of retinal pigment epithelium (Retinal pigment epithelial detachment [RPED]).
Hepatotoxicity	Drug-induced liver injury, ALT increased, AST increased.
Muscular toxicity	Blood creatine phosphokinase increased, Musculoskeletal pain, Muscular weakness, Myalgia, Rhabdomyolysis, Myoglobin blood increased, Myoglobin urine present, Acute kidney injury, Myopathy.
Cardiac toxicity	Ejection fraction decreased, Oedema peripheral, Peripheral swelling, Oedema, Left ventricular dysfunction, Ventricular dysfunction.
For Paediatric population only	
Physeal dysplasia	Metaphyseal dysplasia, Multiple epiphyseal dysplasia, Arthralgia, Joint stiffness, Joint hyperextension, Gait disturbance, Short stature.
Choking on the capsule	Choking, Retching.
AESI, adverse event of special interest; ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; CSR: central serous retinopathy; MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities; RPED: retinal pigment epithelial detachment. Quelle: 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.	

2.1.1.2 Gesamtraten Adverse Events of Special Interest (AESI)

Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse“ aus der Studie **D1346C00013**

Studie	Selumetinib 25 mg/m ² BID
D1346C00013 Datenschnitt: 23. Dezember 2022	Safety-Population N = 12
Gesamtraten AESI	Anzahl Patienten, n/N (%)
Jegliches AESI	5/12 (41,7)
Nicht-schweres AESI (CTCAE ≤ 2)	5/12 (41,7)
Schweres AESI (CTCAE ≥ 3)	0/12 (0,0)
Schwerwiegendes AESI	0/12 (0,0)
AESI – kardiale Toxizität	
Gesamtrate	3/12 (25,0)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	3/12 (25,0)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	0/12 (0,0)
SUE	0/12 (0,0)
AESI – Muskeltoxizität	
Gesamtrate	2/12 (16,7)
Nicht-schwer (CTCAE Grad < 3)	2/12 (16,7)
Schwer (CTCAE Grad ≥ 3)	0/12 (0,0)
SUE	0/12 (0,0)
AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (engl. Adverse Events of Special Interest); BID: Zweimal täglich; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. Quelle: 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.	