

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selumetinib (Koselugo[®])

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsbereiche

Stand: 14.11.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.1.2.1 Anwendungsgebiet von Selumetinib	6
2.1.2.2 Charakterisierung der Erkrankung	6
2.1.2.3 Pathomechanismus der NF1 und der Entstehung von PN	8
2.1.2.4 Ras/Raf/MEK/ERK-Signalkaskade	9
2.1.2.5 Wirkmechanismus von Selumetinib	10
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Die Rolle von NF1 und Neurofibromin im Ras-Signalweg	10
Abbildung 2-2: Strukturformel von Selumetinib	11
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus des MEK1/2-Inhibitors Selumetinib.....	12

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
B-Raf	B-rapidly Accelerated Fibrosarcoma Protein
ERK	Extrazelluläre signalregulierte Kinase (engl. Extracellular-signal Regulated Kinase)
EU	Europäische Union
GDP	Guanosindiphosphat
GTP	Guanosintriphosphat
IC ₅₀	Mittlere inhibitorische Konzentration (engl. Half Maximal Inhibitory Concentration)
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (engl. Mitogen-activated Protein Kinase)
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase)
MPNST	Maligne periphere Nervenscheidenentumoren (engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor)
NF1	Neurofibromatose Typ 1
PN	Plexiformes Neurofibrom
PZN	Pharmazentralnummer
Raf	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
Ras	Rat Sarcoma

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selumetinib
Handelsname:	Koselugo®
ATC-Code:	L01EE04

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

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

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

2.1.2.1 Anwendungsgebiet von Selumetinib

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

Mit dem vorliegenden Dossier wird die Zulassungserweiterung auf die Population der erwachsenen Patienten adressiert.

2.1.2.2 Charakterisierung der Erkrankung

Neurofibromatose Typ 1

Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist eine autosomal dominante Erkrankung und mit einer Inzidenz zwischen 1:2.000 und 1:3.333 Lebendgeburten das häufigste bekannte Tumorprädispositionssyndrom.

Mit einer Inzidenz zwischen 1:2.000 und 1:3.333 Lebendgeburten ist die NF1 eine der häufigsten monogenetischen Erkrankungen des Nervensystems [2–5]. Hervorgerufen wird die NF1 durch eine Mutation des Neurofibromin-1-Gens [6]. Dabei manifestiert sie sich typischerweise im Bereich der Haut und des Nervensystems, steht jedoch im Zusammenhang mit einem breiten Spektrum an weiteren Symptomen. Zu den vielfältigen Manifestationen der NF1 gehören neben den namensgebenden dermalen und plexiformen Neurofibromen auch Pigmentanomalien der Haut (Café-au-lait-Flecken), Sommersprossen in den nichtsonnenbeschienenen Arealen (axillär, inguinal oder submammär) (Freckling), pigmentierte Hamartome der Iris („Lisch-Knötchen“), Verkrümmungen der langen Röhrenknochen mit nachfolgenden Frakturen, einschließlich Pseudarthrosen, Skoliosen sowie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

gutartige Tumoren der Sehnerven (Optikusgliome). Einige dieser Manifestationen sind embryonal angelegt und manifestieren sich bereits im frühen Kindesalter (Café-au-lait-Flecken, Freckling, PN, Tumoren der Sehnerven, Verkrümmungen der Röhrenknochen), andere treten vermehrt im späten Jugendlichen bzw. Erwachsenenalter auf (z. B. dermale Neurofibrome, Lisch-Knötchen) [7–13].

Insbesondere im Jugend- und Erwachsenenalter besteht das Risiko der Entwicklung von malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST). Der Übergang eines PN in einen MPNST ist eine der schwerwiegendsten Komplikationen der Grunderkrankung NF1. MPNST haben eine extrem schlechte Prognose und sind der Hauptgrund für die reduzierte Lebenserwartung der NF1-Patienten [14]. Hypertonie wird bei 15 bis 20 % der NF1-Patienten beobachtet. Sie kann in jedem Alter auftreten, ist aber bei Erwachsenen häufiger als bei Kindern [8].

Bei nahezu allen Betroffenen (> 99 %) entwickeln sich im Laufe des Lebens meist gutartige Tumoren (sogenannte Neurofibrome) auf oder unter der Haut oder innerhalb der peripheren Nerven [4, 15]. Diese sogenannten Neurofibrome haben eine gemischtzelluläre Zusammensetzung und bestehen aus Schwann-Zellen, Fibroblasten, Perineuralzellen und Mastzellen [16, 17]. Es kann hierbei im Wesentlichen zwischen dermalen (kutanen) Neurofibromen und PN unterschieden werden [15, 18]. Dermale Neurofibrome gehen von der Schwann-Zelllinie der peripheren Nerven aus und entwickeln sich hauptsächlich in der Pubertät und im Erwachsenenalter [15, 18, 19].

PN entstehen dagegen aus einer embryonalen Schwann-Zellvorstufe und erstrecken sich oberflächlich bis tief in den Körper intrafaszikulär entlang peripherer Nervenbahnen wachsend. Da die PN embryonal angelegt sind, manifestieren sie sich häufig bereits im frühen Kindesalter [16, 20].

Im vorliegenden Dossier werden gemäß des Anwendungsgebiets von Selumetinib ausschließlich die PN näher dargestellt [1].

Plexiforme Neurofibrome

PN zeichnen sich durch ihr intrafaszikuläres, geflechtartiges Wachstumsmuster aus. Sie können das umliegende Gewebe infiltrieren und enthalten reichlich kollagene Extrazellulärmatrix, wodurch sie eine enorme Größe erreichen können [20]. PN werden bei ca. 23-56 % der Patienten mit NF1 detektiert [21–27] (siehe auch Modul 3B).

In Abhängigkeit von Größe, Lage und Ausmaß der Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes können PN erhebliche Komplikationen verursachen, wie z. B. Schmerzen, Atemwegsobstruktion, Sehstörungen, Rückenmarkkompression, Verlust der Mobilität, Schließmuskel-/Blasen-funktionsstörungen und Blutungen [7, 28]. Zumeist sind die NF1-assoziierten Schmerzen tumorbedingt oder treten im Zusammenhang mit Knochendeformationen auf [29]. Der Anteil der Patienten, die unter PN-bedingten Schmerzen leiden, wird in der Literatur mit etwa 30 bis 60 % angegeben. Tendenziell liegt der Anteil bei Erwachsenen höher als bei Kindern bzw. bei adoleszenten Patienten höher als bei jüngeren [28,

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

30]. Belastende Symptome, darunter insbesondere Schmerzen, können nicht nur durch NF1 bezogene PN hervorgerufen werden, sondern bereits im Rahmen der Grunderkrankung NF1 vorliegen [31]. Je nach Lokalisation der Neurofibrome bestimmen auch ästhetische Aspekte die Ausprägung der Erkrankung [7].

Darüber hinaus ist die Lebensqualität von Menschen mit NF1 assoziierten PN im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vermindert [32]. Empirische Daten bei Patienten mit NF1 zeigen Angstzustände, Depressionen, ein geringes Selbstwertgefühl und/oder Körperbild, sozialer Rückzug, Schwierigkeiten beim Aufbau zwischenmenschlicher Beziehungen, Verhaltensprobleme und Schwierigkeiten bei der Arbeit [33]. So sind im Vergleich zur Normalbevölkerung Depressionen bei Erwachsenen mit NF1 häufiger. Obwohl mit zunehmendem Alter die Wachstumsrate der PN tendenziell sinkt [34, 35], nimmt die psychosoziale Belastung häufig zu [36, 37]. NF1-Patienten haben außerdem ein geringeres sexuelles Selbstwertgefühl im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe [38]. Entsprechend zeigen NF1-Patienten häufig eine affektive Symptomatik und sind durch eine negative Körperwahrnehmung beeinträchtigt [38].

Die chirurgische Resektion gehört zu den grundsätzlichen therapeutischen Ansätzen in der Behandlung von PN. Sie ist jedoch nur begrenzt indiziert, da PN eng mit dem umliegenden Gewebe und den Nervenfasern verflochten sind. Eine operative Entfernung der PN kann daher mit einer gravierenden Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes einhergehen [2, 4]. Da die vollständige Resektion in den meisten Fällen nicht durchgeführt werden kann, bleibt für diese Patienten lediglich die Option einer Teilresektion des Tumors zur vorübergehenden Symptomlinderung bestehen [39, 40]. Ist auch dies nicht angezeigt oder führt zu unzureichenden Ergebnissen, können Patienten nur noch symptomatisch, beispielsweise durch orthopädische Verfahren, Schmerztherapie und weitere unterstützende Maßnahmen, behandelt werden [41–43].

2.1.2.3 Pathomechanismus der NF1 und der Entstehung von PN

Bei der NF1 handelt es sich um ein autosomal dominant vererbtes, monogenetisches Tumorprädispositionssyndrom [6]. Durch den dominanten Erbgang der NF1 führt bereits ein einzelnes mutiertes NF1 Gen zur NF1. Dadurch besteht auf Grund des Erbgangs ein 50-prozentiges Risiko, dass Kinder das mutierte NF1 Gen von ihrem betroffenen Elternteil erben. Obwohl es sich um eine autosomal dominante genetische Erkrankung handelt, gibt es bei etwa der Hälfte der Fälle keine familiäre Vorgeschichte. Bei diesen Patienten entsteht die Erkrankung durch Neumutationen des NF1 Gens [6, 44]. Die Mutationsrate des NF1 Gens wird in der Literatur mit > 1:8.000 angegeben [8].

Das NF1-Gen ist auf Chromosom 17q11.2 lokalisiert und kodiert das Tumorsuppressorprotein Neurofibromin, das an zahlreichen zellulären Regulationsprozessen beteiligt ist [6, 45]. Kinder, die mit NF1 geboren werden, besitzen in den Zellen ein funktionsfähiges und ein nicht funktionsfähiges (mutiertes) NF1 Allel [46].

Während der Entwicklung führt der Verlust der Heterozygotie des anderen NF1 Allels dazu, dass das Neurofibromin seine regulatorische Funktion nicht mehr ausreichend erfüllen kann

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

und es zu einem unkontrollierten Zellwachstum kommt [18, 47]. Dies führt bei der NF1 zur Entwicklung der Vielzahl an Tumoren und anderen klinischen Manifestationen in Abhängigkeit vom betroffenen Zelltyp. Hierdurch kommt es unter anderem zur Ausbildung der für die NF1 typischen Neurofibrome. Konsistent mit der Knudson Hypothese (Two Hit Hypothese) wird davon ausgegangen, dass für die Ausbildung der PN die Inaktivierung des zweiten NF1 Allels in Schwann-Zellen durch eine somatische Mutation (erworbene Mutationen, die nach der Befruchtung im Zuge der embryonalen bzw. fetalen Entwicklung oder im Laufe des Lebens entstehen) verantwortlich ist [16].

2.1.2.4 Ras/Raf/MEK/ERK-Signalkaskade

Der Rat Sarcoma (Ras)/Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (Raf)/Mitogen aktivierte Proteinkinase-Kinase (MEK)/Extrazelluläre signalregulierte Kinase (engl. Extracellular signal Regulated Kinase, ERK) -Signalweg ist eine wichtige Signaltransduktionskaskade, die grundlegende Funktionen wie die Proliferation und Differenzierung von Zellen reguliert. Neurofibromin ist ein negativer Regulator dieser Kaskade und hemmt das Zellwachstum durch Regulierung der Umwandlung des aktiven Ras Guanosintriphosphat (GTP) in das inaktive Ras Guanosindiphosphats (GDP) (siehe Abbildung 2-1) [6, 48]. Ist Neurofibromin nicht funktionsfähig - wie im Falle der heterozygoten Mutation - ist es jedoch nicht in der Lage, Ras in die inaktive, GDP gebundene Form zu überführen, wodurch sich das Gleichgewicht in Richtung des aktiven Ras verschiebt. Das aktive Ras aktiviert nachfolgend den Raf/MEK/ERK Signalweg, der allgemein als Mitogen aktivierte Proteinkinasen (MAPK) Kaskade bezeichnet wird [45].

MAPK Kaskaden beinhalten eine Reihe hintereinander geschalteter Serin/Threonin spezifischer Kinasen, welche den Stimulus extrazellulärer Moleküle, z. B. von Wachstumsfaktoren, Hormonen oder Differenzierungsfaktoren, in intrazelluläre Signale umwandeln. Diese Signale setzen dann die Zellproliferation und -differenzierung in Gang [45].

Eine Aktivierung des Ras/Raf/MEK/ERK Signalwegs in Tumorzellen führt zusätzlich zur Überaktivierung des Phosphoinositid-3-Kinase/Proteinkinase B/Zielstruktur des Rapamycins im Säugetier Signalwegs, der ebenfalls durch Ras eingeleitet wird und das Zellwachstum weiter verstärkt (siehe Abbildung 2-1) [6].

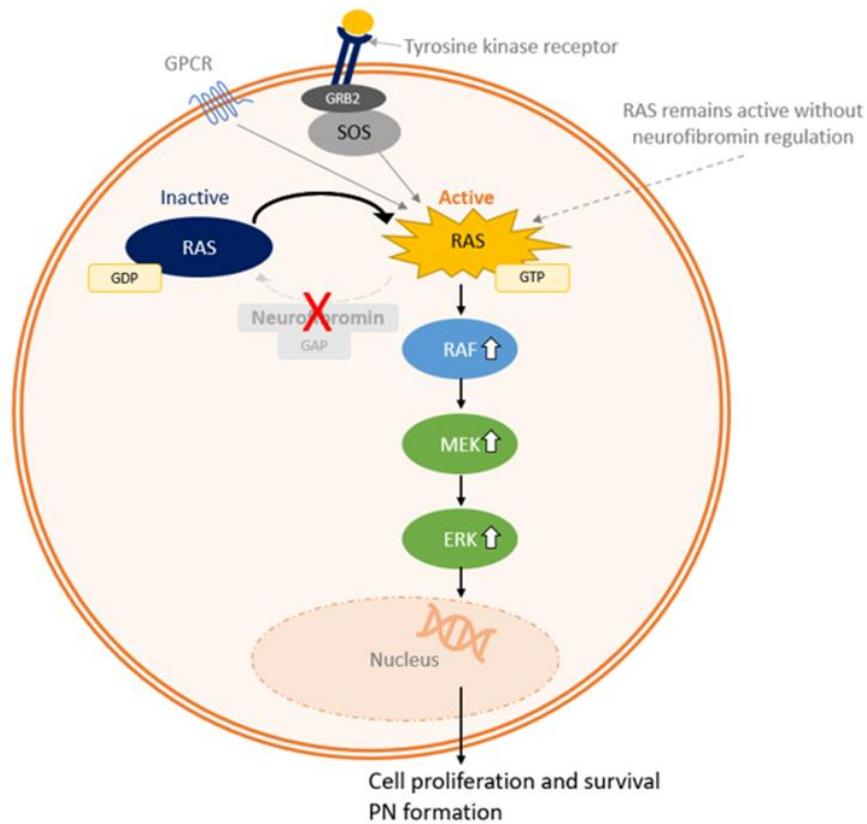


Abbildung 2-1: Die Rolle von NF1 und Neurofibromin im Ras-Signalweg
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
Quelle: modifiziert nach Yap [6]

2.1.2.5 Wirkmechanismus von Selumetinib

Der Wirkstoff Selumetinib (die molekulare Struktur ist in Abbildung 2-2 dargestellt) gehört zu den Proteinkinase-Inhibitoren. Konkret handelt es sich um einen Adenosintriphosphat (ATP) unabhängigen MEK1/2-Inhibitor. Durch die Bindung an MEK1/2 inhibiert Selumetinib die enzymatische Aktivität von MEK1/2, wodurch auch die Phosphorylierung und die Aktivierung von ERK1/2 verhindert wird (siehe Abbildung 2-3). Das Besondere an ATP-unabhängigen Inhibitoren ist, dass sie nicht die konservierte ATP-Bindungsstelle der Kinase blockieren [49]. Daher interferieren sie auch nicht mit der Aktivität anderer essenzieller Kinasen. Durch die Selektivität der ATP-unabhängigen Kinase-Inhibitoren bestehen nur sehr geringe Off-Target-Effekte, die zu Dosislimitationen führen und damit die Wirksamkeit verringen können [50]. Dies trifft auch im vorliegenden Fall zu – Selumetinib ist hoch selektiv für MEK1/2. Bei einer Konzentration von 10 nmol/l konnte keine inhibitorische Aktivität gegenüber 40 anderen Serin/Threonin- oder Tyrosinkinasen festgestellt werden [51]. Auch Selumetinib zeigt eine hohe inhibitorische Potenz. Die mittlere inhibitorische Konzentration (half maximal inhibitory concentration, IC₅₀) gegen aufgereinigtes MEK1 beträgt 14 nmol/l. Für die Hemmung der Phosphorylierung von ERK1/2 in kultivierten Melanomzellen mit B-rapidly accelerated fibrosarcoma protein (B-Raf) V600E-Mutation wurde ein IC₅₀-Wert von 10,3 ± 2,0 nmol/l ermittelt [51].

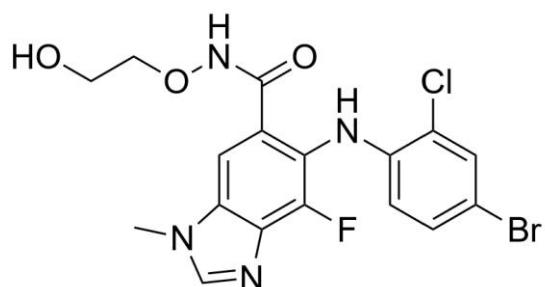


Abbildung 2-2: Strukturformel von Selumetinib

Quelle: eigene Darstellung

Wie zur Pathogenese beschrieben (siehe auch Modul 3), ist der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg bei der NF1 überaktiviert. Diese Überaktivierung kann mit Selumetinib durch Hemmung der enzymatischen MEK1/2-Aktivität unterbrochen werden (siehe Abbildung 2-3). Diese Wirkung wurde in präklinischen Studien bestätigt. In in-vitroExperimenten mit Zelllinien mit B-Raf- oder Ras-Mutationen konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Selumetinib das Zellwachstum zuverlässig hemmt [51]. Auch in in-vivo Mausmodellen mit über den Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg induzierten Tumoren, weist Selumetinib eine eindeutige Antitumoraktivität auf [49, 51, 52]. Diese antitumorale Wirkung von Selumetinib wurde in der Zulassungsstudie SPRINT bei Kindern ab zwei Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) bestätigt: Bei der Mehrzahl der Patienten konnte durch Selumetinib eine anhaltende Reduktion des Tumorvolumens erreicht werden. Darüber hinaus zeigten sich klinisch relevante Verbesserungen hinsichtlich Schmerzen, Funktionalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität [53].

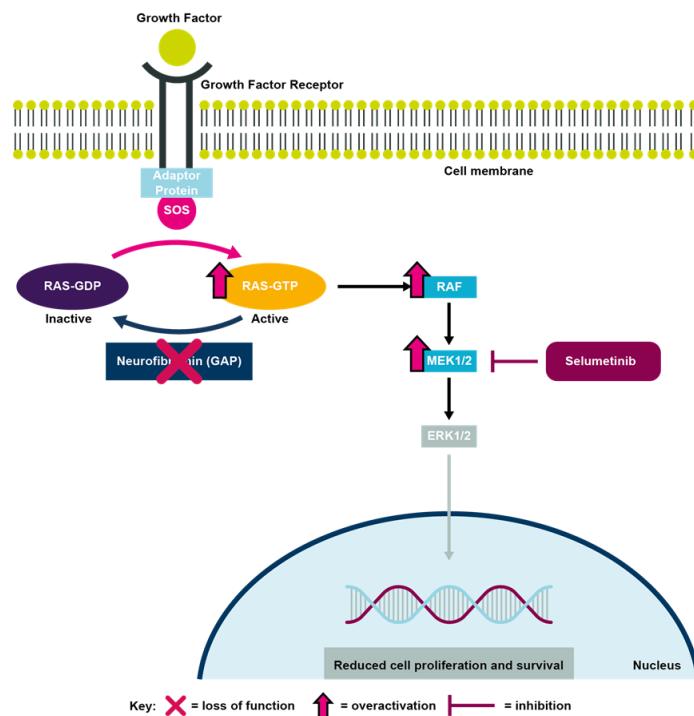


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus des MEK1/2-Inhibitors Selumetinib

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: modifiziert nach Yap [6]

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert. ^b	Ja	24.10.2025 ^b	B
<p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die vorliegend betrachtete Indikationserweiterung umfasst erwachsene Patienten.</p>			

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

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

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert ^a .	17.06.2021
<p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>a: Wortlaut der Fachinformation zum letzten Stand vor der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Indikationserweiterung (siehe Tabelle 2-3).</p>	

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

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

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

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

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. AstraZeneca. Fachinformation Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln. Stand: Oktober 2025; 2025.
2. Bergqvist C, Servy A, Valeyrrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. Orphanet J Rare Dis 2020; 15(37). doi: 10.1186/s13023-020-1310-3.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

3. Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023; 56:101818. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101818.
4. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007; 44:81–8. doi: 10.1136/jmg.2006.045906.
5. Matthies C, Antoniadis G, Dengler N, Heinen C, König R, Weiland J et al. Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren: S2k-Leitlinie; 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/008-0241_S2k_Diagnostik-Therapie-peripherer-Nerventumoren_2022-12.pdf, aufgerufen am 06.10.2025.
6. Yap Y-S, McPherson JR, Ong C-K, Rozen SG, Teh B-T, Lee ASG et al. The NF1 gene revisited - from bench to bedside. *Oncotarget* 2014; 5(15):5873–92. doi: 10.18632/oncotarget.2194.
7. Hersh JH, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics* 2008; 121(3):633–42. doi: 10.1542/peds.2007-3364.
8. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2025 Apr 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* 2025.
9. Maharaj A, Singh VR, Lalchan SA. Lisch and the Importance of His Nodules. *West Indian Med J* 2014; 63(7):799–802. doi: 10.7727/wimj.2013.323.
10. Kehrer-Sawatzki H, Cooper DN. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet* 2022; 141(2):177–91. doi: 10.1007/s00439-021-02410-z.
11. Tonsgard JH. Clinical manifestations and management of neurofibromatosis type 1. *Semin Pediatr Neurol* 2006; 13(1):2–7. doi: 10.1016/j.spen.2006.01.005.
12. Toro G, Santoro C, Ambrosio D, Landi G, Scilipoti M, Moretti A et al. Natural History of Scoliosis in Children with NF1: An Observation Study. *Healthcare (Basel)* 2021; 9(7). doi: 10.3390/healthcare9070881.
13. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol* 2014; 13(8):834–43. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8.
14. Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgas DG, Reiman HM, Ilstrup DM. Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986; 57(10):2006–21. doi: 10.1002/1097-0142(19860515)57:10<2006::aid-cncr2820571022>3.0.co;2-6.
15. Cannon A, Chen M-J, Li P, Boyd KP, Theos A, Redden DT et al. Cutaneous neurofibromas in Neurofibromatosis type I: a quantitative natural history study. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13(1):31. doi: 10.1186/s13023-018-0772-z.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

16. Jouhilahti E-M, Peltonen S, Heape AM, Peltonen J. The pathoetiology of neurofibromatosis 1. *Am J Pathol* 2011; 178(5):1932–9. doi: 10.1016/j.ajpath.2010.12.056.
17. Zhu Y, Ghosh P, Charnay P, Burns DK, Parada LF. Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumor environment. *Science* 2002; 296(5569):920–2. doi: 10.1126/science.1068452.
18. Li S, Chen Z, Le LQ. New insights into the neurofibroma tumor cells of origin. *Neurooncol Adv* 2020; 2(Suppl 1):i13-i22. doi: 10.1093/noajnl/vdz044.
19. Wu J, Williams JP, Rizvi TA, Kordich JJ, Witte D, Meijer D et al. Plexiform and dermal neurofibromas and pigmentation are caused by Nf1 loss in desert hedgehog-expressing cells. *Cancer Cell* 2008; 13(2):105–16. doi: 10.1016/j.ccr.2007.12.027.
20. Carroll SL, Ratner N. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? *Glia* 2008; 56(14):1590–605. doi: 10.1002/glia.20776.
21. Mautner V-F, Asuagbor FA, Dombi E, Fünsterer C, Kluwe L, Wenzel R et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2008; 10(4):593–8. doi: 10.1215/15228517-2008-011.
22. Trovó-Marqui AB, Goloni-Bertollo EM, Valério NI, Pavarino-Bertelli EC, Muniz MP, Teixeira MF et al. High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38(9):1441–7. doi: 10.1590/s0100-879x2005000900020.
23. Darrigo Junior LG, Ferraz VEdF, Cormedi MCV, Araujo LHH, Magalhães MPS, Carneiro RC et al. Epidemiological profile and clinical characteristics of 491 Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Brain Behav* 2022; 12(6):e2599. doi: 10.1002/brb3.2599.
24. Seidlin M, Holzman R, Knight P, Korf B, Rangel Miller V, Viskochil D et al. Characterization and utilization of an international neurofibromatosis web-based, patient-entered registry: An observational study. *PLoS One* 2017; 12(6):e0178639. doi: 10.1371/journal.pone.0178639.
25. Noble F, Kornberg AJ, Elder JE, Delatycki MB. Retrospective analysis of patients attending a neurofibromatosis type 1 clinic. *J Paediatr Child Health* 2007; 43(1-2):55–9. doi: 10.1111/j.1440-1754.2007.01003.x.
26. Huson SM, Compston DA, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1989; 26(11):712–21. doi: 10.1136/jmg.26.11.712.
27. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet* 1997; 70(2):138–43. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970516)70:2<138::aid-ajmg7>3.0.co;2-u.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

28. Wolkenstein P, Chaix Y, Entz Werle N, Amini-Adle M, Barbarot S, Boileau C et al. French cohort of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and symptomatic inoperable plexiform neurofibromas: CASSIOPEA study. *Eur J Med Genet* 2023; 66(5):104734. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104734.
29. Bellampalli SS, Khanna R. Towards a neurobiological understanding of pain in neurofibromatosis type 1: mechanisms and implications for treatment. *Pain* 2019; 160(5):1007–18. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001486.
30. Ejerskov C, Farholt S, Nielsen FSK, Berg I, Thomasen SB, Udupi A 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; 11:97–110. doi: 10.1007/s40487-022-00213-4.
31. Fjermestad KW. Health complaints and work experiences among adults with neurofibromatosis 1. *Occupational medicine* 2019; 69(7):504–10. doi: 10.1093/occmed/kqz134.
32. Lai J-S, Jensen SE, 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. *J Pediatr* 2019; 206:190–6. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.10.019.
33. Cohen JS, Levy HP, Sloan J, Dariotis J, Biesecker BB. Depression among adults with neurofibromatosis type 1: prevalence and impact on quality of life. *Clin Genet* 2015; 88(5):425–30. doi: 10.1111/cge.12551.
34. Ly KI, Blakeley JO. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am* 2019; 103(6):1035–54. doi: 10.1016/j.mcna.2019.07.004.
35. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol* 2020; 22(9):1368–78. doi: 10.1093/neuonc/noaa053.
36. Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, Charrow J, Lai J-S. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. *J Clin Psychol Med Settings* 2019; 26(3):259–70. doi: 10.1007/s10880-018-9584-5.
37. Heaney A, Wilburn J, Langmead S, Blakeley J, Huson S, Jim C et al. A qualitative study of the impact of plexiform neurofibromas on need fulfilment in adults with neurofibromatosis type 1. *SAGE Open Med* 2019; 7:1-9. doi: 10.1177/2050312119829680.
38. Leidger A, Vosschulte M, Nieder TO, Mautner V-F. Sexual Self-Esteem and Psychological Burden of Adults With Neurofibromatosis Type 1. *Front Psychol* 2022; 13:883019. doi: 10.3389/fpsyg.2022.883019.

39. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, Chatten J, Phillips PC, Shochat S et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr* 1997; 131(5):678–82. doi: 10.1016/s0022-3476(97)70092-1.
40. Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, Lovell AM, Saal HM, Schorry EK et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2012; 160(3):461–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.08.051.
41. Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwani S et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2018; 20(12):1643–51. doi: 10.1093/neuonc/noy067.
42. Wolters PL, Burns KM, Martin S, Baldwin A, Dombi E, Toledo-Tamula MA et al. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *Am J Med Genet A* 2015; 167A(9):2103–13. doi: 10.1002/ajmg.a.37123.
43. Setabutr D, Perez MR, Truong MT, Senders CW, Rubinstein BK. Neurofibromatosis of the larynx causing stridor and sleep apnea. *Am J Otolaryngol* 2014; 35(5):631–5. doi: 10.1016/j.amjoto.2014.04.009.
44. Kresak JL, Walsh M. Neurofibromatosis: A Review of NF1, NF2, and Schwannomatosis. *J Pediatr Genet* 2016; 5(2):98–104. doi: 10.1055/s-0036-1579766.
45. Yang S, Liu G. Targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma (Review). *Oncol Lett* 2017; 13(3):1041–7. doi: 10.3892/ol.2017.5557.
46. Gutmann DH, Parada LF, Silva AJ, Ratner N. Neurofibromatosis type 1: modeling CNS dysfunction. *J Neurosci* 2012; 32(41):14087–93. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3242-12.2012.
47. Serra, E., Puig, S., Otero, D., Gaona, A., Kruyer, H. et al. Confirmation of a double-hit model for the NF1Gene in benign neurofibromas. *The American Journal of Human Genetics* 1997; (61(3)):512–9.
48. Rosenbaum T, Wimmer K. Neurofibromatosis type 1 (NF1) and associated tumors. *Klin Padiatr* 2014; 226(6-7):309–15. doi: 10.1055/s-0034-1382021.
49. Wu P-K, Park J-I. MEK1/2 Inhibitors: Molecular Activity and Resistance Mechanisms. *Semin Oncol* 2015; 42(6):849–62. doi: 10.1053/j.seminoncol.2015.09.023.
50. Timaner M, Shaked Y. A new screening method for ATP-independent kinase inhibitors identifies repurposed anti-cancer drugs. *EBioMedicine* 2018; 37:21–2. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.10.020.
51. Yeh TC, Marsh V, Bernat BA, Ballard J, Colwell H, Evans RJ et al. Biological characterization of ARRY-142886 (AZD6244), a potent, highly selective mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor. *Clin Cancer Res* 2007; 13(5):1576–83. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-1150.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

52. Davies BR, Logie A, McKay JS, Martin P, Steele S, Jenkins R et al. AZD6244 (ARRY-142886), a potent inhibitor of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase 1/2 kinases: mechanism of action in vivo, pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship, and potential for combination in preclinical models. Mol Cancer Ther 2007; 6(8):2209–19. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0231.
53. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. N Engl J Med 2020; 382(15):1430–42. doi: 10.1056/NEJMoa1912735.