

**Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025**

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

*Selumetinib (Koselugo<sup>®</sup>)*

Alexion Pharma Germany GmbH

## **Modul 3 B**

*Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>9</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	30
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie .....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....	57
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	60
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....	62
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	63
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	65
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....	65
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	82
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels .....	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....	85
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	87
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....	88
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	88
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V .....	89
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	92

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	93
3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	94

## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Prävalenz und Inzidenz der NF1 .....	28
Tabelle 3-2: Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenzen der NF1 .....	29
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	30
Tabelle 3-4: Anteil der Erwachsenen mit NF1 und PN .....	34
Tabelle 3-5: Berechnungsschritte zur Anzahl Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib.....	35
Tabelle 3-6: Prävalenz und Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre in Deutschland .....	36
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	49
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	51
Tabelle 3-10: Empfohlene Dosis basierend auf der Körperoberfläche .....	52
Tabelle 3-11: Körpergröße und Körpergewicht der erwachsenen Bevölkerung nach Altersgruppen .....	53
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-13: Jahress durchschnittsverbrauch an Packungen und zugehörige Kosten.....	56
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	58
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	59
Tabelle 3-17: Jahrestherapienkosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	60
Tabelle 3-18: Empfohlene Dosis basierend auf der KOF .....	66
Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen.....	67
Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen .....	67
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosis zum Erreichen eines Dosierungsniveaus von 20 mg/m <sup>2</sup> oder 15 mg/m <sup>2</sup> zweimal täglich.....	68
Tabelle 3-22: Nebenwirkungen berichtet in den Selumetinib NF1-PN-Studien und in weiteren identifizierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit multiplen Tumorarten .....	76
Tabelle 3-23: Maßnahmen im Rahmen der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ .....	84

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken .....	85
Tabelle 3-25: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....	85
Tabelle 3-26: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken.....	86
Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	89
Tabelle 3-28: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	94

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg und die Rolle des Tumorsuppressorproteins Neurofibromin-1 .....	15
Abbildung 3-2: Symptomatik der NF1.....	18
Abbildung 3-3: Patientenbilder zu den Entstellungen durch PN .....	21
Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Herleitung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation (Stichtag 31.12.2024) .....	31

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ALT	Alaninaminotransferase
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Area under the Curve
AVP	Apothekenverkaufspreis
BSC	Best-Supportive-Care
cm	Zentimeter
CPK	Kreatinphosphokinase
CSR	Zentral-seröse Retinopathie (engl. Central Serous Retinopathy)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
EPAR	European Public Assessment Report
ERK	Extrazelluläre signalregulierte Kinase (engl. Extracellular-signal Regulated Kinase)
ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (engl. End Stage Renal Disease)
EU	Europäische Union
EURD-Liste	Liste der in der Union festgelegten Stichtage (engl. European Union reference dates list)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GENESIS	Gemeinsames Neues Statistisches Informations-System
GI	Gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HK	Hartkapsel
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
k.A.	Keine Angabe
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
LLN	Lower limit of normal
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (engl. Marketing Authorisation Holder)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase)
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheiden-tumor (engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor)
MRT	Magnetresonanztomographie
mTOR	Mechanistic Target of Rapamycin
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NIH	National Institute of Health
NNFFID	The National Neurofibromatosis Foundation International Database
OAT	Organic Anion Transporter
PASS	Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (engl. Post-Authorisation Safety Study)
PN	Plexiformes Neurofibrom
PSUR	Periodic Safety Update Report
PT	Preferred Term
PZN	Pharmazentralnummer
Raf	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
Ras	Rat Sarcoma
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial)
RMP	Risk-Management-Plan
RPED	Retinale Pigmentepithelablösung (engl. Retinal Pigment Epithelial Detachment)
RVO	Retinaler Venenverschluss (engl. Retinal Vein Occlusion)
SF-36	Short Form 36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (engl. System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes UE

Abkürzung	Bedeutung
TPGS	Tocofersolan
UE	Unerwünschtes Ereignis
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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 übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Der Wirkstoff Selumetinib (Koselugo<sup>®</sup>) ist zugelassen bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) [1]. Die vorliegende Nutzenbewertung betrifft die Indikationserweiterung von Selumetinib auf die erwachsene Patientenpopulation. Die diesbezügliche Zulassungserweiterung erfolgte seitens der Europäischen Kommission am 24.10.2025 [2]. Das Committee for Orphan Medicinal Products bestätigte die Orphan Drug Designation von Selumetinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) [3].

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 zVT abgeleitet.

Vom G-BA wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet Best-Supportive-Care (BSC) als zVT festgelegt [4]. Als BSC wird gemäß G-BA Beratung diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuelle optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ fand am 10.01.2024 mit der Vorgangsnummer 2023-B-297 statt [4]. Hierbei wurde die in Abschnitt 3.1.1 genannte zVT festgelegt.

Derzeit gibt es neben Selumetinib seit Juli 2025 mit Mirdametinib eine weitere von der Europäischen Kommission zugelassene medikamentöse Therapiealternative für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Patienten mit NF1 [5]. Jedoch ist Mirdametinib im deutschen Markt erst seit dem 01.10.2025 verfügbar und entsprechend nicht im Versorgungsalltag etabliert. Zudem ist Mirdametinib nicht in Leitlinien oder Konsensuspapieren erwähnt. Eine frühe Nutzenbewertung ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht erfolgt. Daher kommt Mirdametinib als zVT vorliegend nicht in Betracht. Demnach stimmt Alexion Pharma Germany GmbH der vom G-BA festgelegten zVT zu.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend, siehe Abschnitt 3.1.1.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.1 basieren auf der Niederschrift zur G-BA Beratung, die vom G-BA bereitgestellt wurde. Die sonstigen Quellen wurden gezielt recherchiert.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.10.2025 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2021) 4587 final erteilten bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Koselugo - Selumetinib“; 2025. Verfügbar unter: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251024167724/dec\\_167724\\_de.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251024167724/dec_167724_de.pdf), aufgerufen am 01.11.2025.
3. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. Koselugo (selumetinib) Treatment of neurofibromatosis type 1. EU/3/18/2050; 2021. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/koselugo-orphan-maintenance-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/koselugo-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf), aufgerufen am 01.11.2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-297: Selumetinib zur Behandlung der Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibromen; 2024.
5. SpringWorks Therapeutics Ireland Limited. Fachinformation Ezmekly 1 mg / -2 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, aufgerufen am 29.09.2025.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

#### 3.2.1.1 Einführung Neurofibromatose Typ 1

##### 3.2.1.1.1 Häufigkeit und Definition

NF1 ist eine autosomal dominante Erkrankung und mit einer Inzidenz zwischen 1:2.000 und 1:3.333 Lebendgebäuten das häufigste bekannte Tumorprädispositionssyndrom [1–4]. Bei NF1 handelt es sich nach den Kriterien der EU um eine seltene genetische Erkrankung. Das heißt, dass weniger als fünf von 10.000 Menschen an NF1 erkranken.

Obwohl die Krankheit genetisch bedingt ist, hat nur etwa die Hälfte der Patienten eine positive Familienanamnese. In den übrigen Fällen tritt die Erkrankung sporadisch auf und wird durch spontane Mutationen im *NF1*-Gen verursacht. Das *NF1*-Gen ist ein essenzielles Tumorsuppressor-Gen, dessen Fehlregulation zu unkontrollierter Zellproliferation führt [5]. Da NF1 eine genetische Multisystemerkrankung ist, ist deren Verlauf sehr variabel und Anzeichen können an unterschiedlichen Lokalisationen auftreten. Bei nahezu allen Betroffenen (> 99 %) entwickeln sich im Laufe des Lebens meist gutartige Tumoren (sogenannte Neurofibrome) auf oder unter der Haut oder innerhalb der peripheren Nervenscheiden [3, 6]. Neben dem Auftreten von Neurofibromen werden auch Veränderungen der Haut, der Knochen, der Gefäße und der Nerven beobachtet.

Patienten mit NF1 haben darüber hinaus ein erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an verschiedenen malignen Tumoren zu erkranken und weisen eine um 10 bis 15 Jahre geringere Lebenserwartung als der Durchschnitt der Bevölkerung auf [1, 5]. So liegt das Lebenszeitrisiko, an einem Gliom der Sehbahn zu erkranken, bei NF1-Patienten beispielsweise bei 15 – 20 % [7, 8]. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Hirntumor zu erkranken, ist fünfmal höher als in der Allgemeinbevölkerung [8]. Frauen mit NF1 haben ein etwa fünffach höheres Brustkrebsrisiko als Frauen ohne NF1 [8]. Maligne periphere Nervenscheidentumoren (MPNST) treten mit einer Häufigkeit von 8 – 15 % ebenso deutlich häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [7–9].

### 3.2.1.1.2 Pathophysiologie der NF1

Die Pathophysiologie der NF1 steht wie bereits erwähnt in engem Zusammenhang mit Mutationen im *NF1*-Gen [5]. Das *NF1*-Gen ist auf dem Chromosom 17q11.2 lokalisiert. Es kodiert für das Protein Neurofibromin-1, ein Tumorsuppressor, der normalerweise eine wichtige Rolle bei der Regulation des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung spielt. Neurofibromin-1 wirkt als negativer Regulator der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalkaskade (Ras: Rat sarcoma; Raf: Rapidly accelerated fibrosarcoma; MEK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; ERK: Extrazelluläre signalregulierte Kinase). Diese ist entscheidend für die Zellproliferation und -differenzierung [10–12].

Bei einer Mutation des *NF1*-Gens ist die Funktion des Proteins Neurofibromin-1 beeinträchtigt oder fehlt vollständig. Dadurch wird der Ras-Signalweg ungehemmt aktiviert und es kommt zu einer unkontrollierten Zellproliferation sowie Zellüberleben (siehe Abbildung 3-1) [5, 13]. In der Folge entwickeln sich verschiedene Tumoren und Gewebeveränderungen. Art und Ausprägung der Symptome sind individuell verschieden. Sie hängen von der spezifischen Mutation im *NF1*-Gen und anderen genetischen und umweltbedingten Faktoren ab. Außerdem führt die fehlende Hemmung durch Neurofibromin-1 zur unkontrollierten Karzinogenese [14].

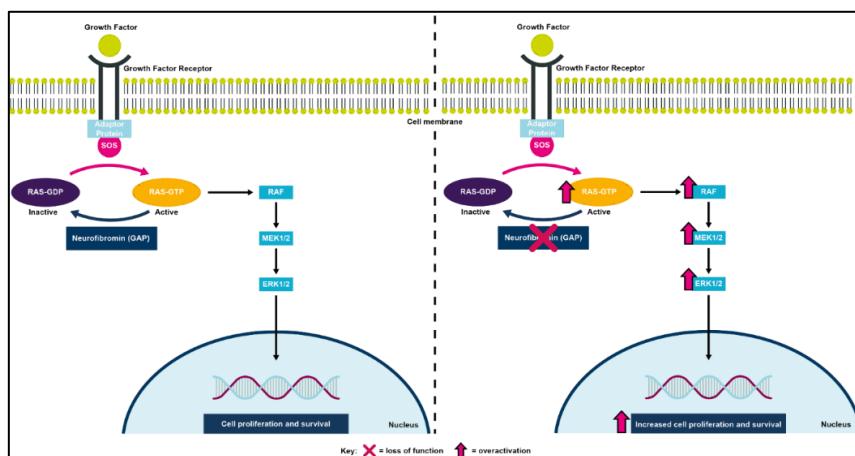


Abbildung 3-1: Der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg und die Rolle des Tumorsuppressorproteins Neurofibromin-1

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: modifiziert nach [5].

### 3.2.1.1.3 Symptomatik und Diagnose der NF1 – Besonderheiten im Erwachsenenalter

Die Manifestationen der NF1 sind altersabhängig, einige treten bei der Geburt auf, andere entwickeln sich im Kindes- und Jugendalter und persistieren bis ins Erwachsenenalter [15, 16]. Die diagnostischen Kriterien werden bei 70 % der NF1-Patienten im 1. Lebensjahr erfüllt, bei 97 % bis zum 8. Lebensjahr und 100 % bis zum 20. Lebensjahr [1, 17, 18]. Dies kann zu einer verzögerten Diagnose führen.

Ursprünglich wurde das Vorliegen einer NF1 mit Hilfe der diagnostischen Kriterien aus dem Jahr 1987 gemäß Konsensuskonferenz des National Institute of Health (NIH) bestimmt [17, 19]. Im Mai 2021 wurden die diagnostischen Kriterien aktualisiert und wie folgt publiziert [4, 21]:

A: Die diagnostischen Kriterien für NF1 sind bei einer Person, bei der kein Elternteil mit NF1 diagnostiziert wurde, erfüllt, wenn zwei oder mehr der folgenden Punkte zutreffen:

- (1) Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken (Durchmesser  $\geq 0,5$  cm bei prä-pubertären Patienten oder  $\geq 1,5$  cm bei post-pubertären Patienten)
- (2) Sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und/oder der Leistengegend (Freckling)
- (3) Zwei oder mehr Neurofibrome jeglichen Typs oder ein plexiformes Neurofibrom (PN)
- (4) Gliom der Sehbahn
- (5) Eine heterozygote pathogene NF1-Variante mit einem Varianten-Allel-Anteil von 50 % in scheinbar normalem Gewebe wie z. B. weißen Blutkörperchen
- (6) Zwei oder mehr Iris-Lisch-Knötchen, die durch eine Spatlampenuntersuchung identifiziert wurden, oder zwei oder mehr Aderhautanomalien – definiert als helle, fleckige Knötchen, die durch optische Kohärenztomographie/Nahinfrarot-Reflexion-Bildgebung dargestellt wurden
- (7) Eine ausgeprägte knöcherne Läsion wie z. B. eine Keilbeindysplasie, eine anterolaterale Verkrümmung der Tibia oder eine Pseudarthrose eines langen Knochens

B: Ein Kind eines Elternteils, das die in A genannten Diagnosekriterien erfüllt, erhält die Diagnose NF1, wenn eines oder mehrere der in A genannten Kriterien vorhanden sind.

Ergänzend kann eine molekulargenetische Analyse des NF1-Gens zum Nachweis einer NF1-Mutation erfolgen, wobei die Detektionswahrscheinlichkeit derzeit bei maximal 95 % liegt [20]. Darüber hinaus werden regelmäßig Varianten des NF1-Gens identifiziert, deren Bedeutungen bislang unklar sind. Das molekulargenetische Ergebnis muss daher gemeinsam mit den klinischen Manifestationen interpretiert werden und erlaubt nur in diesem Zusammenhang eine eindeutige Diagnosestellung [3, 17]. Obwohl gegenwärtig mehr als 2.800 verschiedene pathogene Varianten im NF1-Gen identifiziert werden konnten, zeichnen sich bisher nur bei 31 dieser Varianten einige Genotyp-Phänotyp-Korrelationen ab, die mit gewissen Krankheitsmerkmalen in Verbindung gebracht werden können [17].

Die folgenden Manifestationen treten im Säuglings- und Kleinkindalter auf, wobei es sich bei NF1 um eine lebenslange Erkrankung handelt. Die Symptome bei Erwachsenen können sehr unterschiedlich ausgeprägt sein:

- Café-au-lait-Flecken sind ein angeborenes Merkmal der NF1, wobei etwa 80 % der Patienten im Alter von einem Jahr mehr als fünf Café-au-lait-Flecken aufweisen. Diese gleichmäßig hellbraun gefärbten Flecken rundlicher bis ovaler Form und mit einem Durchmesser von wenigen Millimetern bis zu mehreren Zentimetern können bereits bei der Geburt vorhanden sein oder sich erst im Laufe der Kindheit entwickeln, und sie können bei Erwachsenen sowohl in ihrer Anzahl als auch in ihrer Größe zunehmen [15, 21].
- Eine sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und/oder der Leistengegend (Freckling) entwickelt sich typischerweise im Alter von 3 bis 5 Jahren und ist bei 75 % der Patienten mit NF1 vorhanden. Freckling ist ebenfalls ein häufiges Merkmal von NF1, das im Erwachsenenalter persistieren oder sich verstärken kann [15].
- Lisch-Knötchen (benigne, hereditäre Veränderungen der Iris, die bilateral und multifokal auftreten, einen Durchmesser von ca. 1 mm haben und gelblich bis braun sind) treten bereits im Kindesalter auf. Berichten zufolge steigt die Prävalenz von Lisch-Knötchen von der Geburt auf bis zu 50 % im Alter von 5 Jahren, 75 % im Alter von 15 Jahren und 90 % bis 95 % im Alter von 30 Jahren [22]. Die meisten Erwachsenen mit NF1 weisen mehrere Knötchen auf. Lisch-Knötchen bleiben weitestgehend asymptomatisch [23, 24].
- Eine Verkrümmung der langen Röhrenknochen, insbesondere eine anterolaterale Verkrümmung der Tibia, ist ein angeborenes Merkmal von NF1 und wird bei 5 % der Patienten beobachtet [15, 21, 23].
- Eine schnell fortschreitende Form der Skoliose (dystrophisch) kann sich bei Patienten im Alter von 2 bis 16 Jahren entwickeln, mildere Formen werden in der Adoleszenz beobachtet [25, 26].
- Niedriggradige Gliome treten am häufigsten in der Sehbahn (Optikusgliom) auf und sind mit einer Prävalenz von ca. 20 % in den ersten sechs Lebensjahren ein frühes Merkmal der NF1 [8, 21].
- PN sind angeboren und treten bei bis zu 50 % der Patienten mit NF1 auf; sie werden häufig im Säuglings- oder Kindesalter diagnostiziert. Die Tumoren können im Laufe der Zeit an Größe zunehmen. Manche Neurofibrome können Beschwerden, Schmerzen oder ästhetische Beeinträchtigungen hervorrufen (siehe separater Abschnitt Plexiforme Neurofibrome) [15, 21].
- Insbesondere im Jugend- und Erwachsenenalter besteht das Risiko der Entwicklung von malignen peripheren Nervenscheidertumoren (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 [27].
- Hypertonie wird bei 15 bis 20 % der NF1-Patienten beobachtet. Sie kann in jedem Alter auftreten, ist aber bei Erwachsenen häufiger als bei Kindern [21].



Abbildung 3-2: Symptomatik der NF1

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Entnommen aus [28–32].

Da sich das Anwendungsgebiet von Selumetinib auf Patienten mit NF1-assoziierten inoperablen und symptomatischen PN beschränkt, wird nachfolgend nur auf den Verlauf und die durch die PN hervorgerufene Symptomatik eingegangen.

### 3.2.1.2 Plexiforme Neurofibrome

#### 3.2.1.2.1 Pathogenese und Entstehung der PN

Bei den für NF1 charakteristischen Neurofibromen wird grundsätzlich zwischen dermalen (kutanen) und plexiformen Neurofibromen unterschieden [6, 14]. Beide Typen sind gemischtzellulär und bestehen aus Schwann-Zellen, Fibroblasten, Perineuralzellen und Mastzellen [33, 34]. Sowohl die dermalen Neurofibrome als auch die PN haben ihren Ursprung in der Schwann-Zell-Linie, unterscheiden sich jedoch in der Lokalisation, dem Zeitpunkt und der Prävalenz der Tumorbildung [14]. Dermale Neurofibrome gehen von den Endverzweigungen kutaner Nerven aus. Sie entwickeln sich hauptsächlich in der Pubertät und im Erwachsenenalter [6, 14, 35]. PN entspringen einer embryonalen Schwann-Zell-Vorstufe und sind daher angeboren mit Manifestation in der frühen Kindheit [33]. Diese Neurofibrome entwickeln sich innerhalb der Nervenscheiden und können sich unter der Hautoberfläche oder in tiefere Körperregionen ausbreiten. Sie zeichnen sich durch ein intrafaszikuläres, netzartiges Wachstumsmuster aus. Sie sind in der Lage, das umgebende Gewebe zu infiltrieren und enthalten eine große Menge an extrazellulärer kollagener Matrix, wodurch sie eine enorme Größe erreichen können [36].

### 3.2.1.2.2 Diagnose und natürlicher Krankheitsverlauf der PN

Die Diagnostik der PN wird in vielen Fällen dadurch erschwert, dass die PN nicht äußerlich sichtbar sind oder erst mit weiterer Progression klinisch diagnostiziert werden können. Etwa die Hälfte aller Patienten weisen PN im Körperinneren auf [37]. Diese PN können nur durch bildgebende Verfahren identifiziert werden [3, 37, 38]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist in diesem Fall die Standardmethode zur Detektion der PN. Daher sollten sowohl Patienten mit NF1, bei denen neue neurologische Symptome auftreten, als auch Patienten, bei denen ein genereller Verdacht auf PN besteht, mittels MRT untersucht werden [3, 21, 37]. Ungeachtet dessen wird bei Diagnosestellung der NF1 ein initiales Ganzkörper-MRT zur Detektion der Gesamt-Tumorlast empfohlen [39].

PN sind gutartige Tumoren, welche embryonal angelegt sind und bereits ab der Geburt innerhalb der peripheren Nervenscheiden auftreten. Sie können sowohl diffus, subkutan oder in tieferen Körperregionen entstehen. PN werden bei etwa 23 % bis 56 % aller Betroffenen mit NF1 detektiert [40–46]. PN sind gekennzeichnet durch ein progressives, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum, das negativ mit dem Alter der Betroffenen korreliert. Bei erwachsenen Patienten mit NF1 zeigen PN ein charakteristisches Wachstumsmuster, das sich von dem bei Kindern unterscheidet. In einer umfassenden dänischen Kohortenstudie mit 1.099 NF1-Patienten konnte gezeigt werden, dass 21 % der erwachsenen Patienten große PN ( $\geq 3$  cm) aufwiesen, verglichen mit 12 % der pädiatrischen Patienten [47]. Die Analyse des Wachstumsverhaltens (n = 22 Patienten mit großen PN ( $\geq 3$  cm); mittleres Alter 24,4 Jahre) ergab, dass das PN-Volumen im Median um 6 % pro Jahr anstieg. Dabei war das Wachstum bei Erwachsenen moderater ausgeprägt als bei Kindern [47]. Bei erwachsenen Patienten mit NF1 können PN räumlich begrenzt auftreten oder sich über mehrere Körperregionen erstrecken. Studien zeigen, dass PN bei Erwachsenen häufig in verschiedenen anatomischen Regionen auftreten, einschließlich der orbitofazialen Region, wo sie progressive, entstellende Tumoren der Augenlider, Augenbrauen, Schläfen, des Gesichts und der Orbita verursachen können [48]. Aufgrund ihrer Größe, Ausbreitung und Lokalisation können PN bei erwachsenen Patienten verschiedenste schwerwiegende Einschränkungen verursachen, einschließlich funktioneller und kosmetischer Beeinträchtigungen sowie der Möglichkeit einer malignen Transformation [49].

Eine klinisch relevante spontane Reduktion des Volumens von PN wurde bislang weder in klinischen Studien [38, 50] noch in der Praxis durch Fachärzte beobachtet [51]. Professor Dr. Rosenbaum, Chefarzt der Klinik für Kinder und Jugendmedizin der Sana Kliniken in Duisburg, erläuterte in der Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib (pädiatrische Indikation), dass die Schwankungen im Tumorvolumen, die manche Patienten erfahren, anhand der sehr flüssighaltigen Zusammensetzung der PN zu erklären sind. Durch den geringen zellulären Anteil und gleichzeitig hohen Anteil an kollagener Matrix kann, je nach Außentemperatur und Einstrom oder Abstrom von Blut, der Eindruck entstehen, dass das PN weniger oder mehr geschwollen ist. Es kommt daher äußerst selten vor, dass sich PN im Kindes- und Jugendalter zurückbilden [51]. So kommt auch der G-BA in den Tragenden Gründen zu Selumetinib (pädiatrische Indikation) zu der Schlussfolgerung, dass mit hinreichender Sicherheit im natürlichen Krankheitsverlauf keine Spontanremission im vorliegenden

Anwendungsgebiet auftritt [52]. Insofern ist im natürlichen Krankheitsverlauf durch das Wachstum der PN regelmäßig mit einer Verschlechterung der Symptomatik zu rechnen [53]. Sobald sich PN-assoziierte Symptome wie Entstellungen, Schmerzen und körperliche Beeinträchtigungen entwickeln, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese spontan abklingen [38, 51, 54, 55]. Des Weiteren haben Patienten mit einer höheren PN Tumorlast ein größeres Entartungsrisiko zu MPNST und weisen damit auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf [17, 56]. Bei diesem aggressiven, genetisch komplexen Weichteilsarkom ist die Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von 43 % besonders ungünstig [57].

### 3.2.1.2.3 Symptomatik und Krankheitslast durch PN

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 [15, 58]. Zumeist sind die NF1-assoziierten Schmerzen tumorbedingt oder treten im Zusammenhang mit Knochendeformationen auf [59]. 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 [47, 58].

Belastende Symptome können nicht nur durch NF1 bezogene PN hervorgerufen werden, sondern bereits im Rahmen der Grunderkrankung NF1 vorliegen. So zeigte eine norwegische Erhebung, dass Erwachsene mit NF1 am häufigsten unter folgender Symptomatik leiden: Schmerzen im Bewegungsapparat (92 %), Kopfschmerzen (63 %), Nackenschmerzen (58 %), Schmerzen im oberen und unteren Rücken (44 und 57 %), Schmerzen in den Armen (37 %) und im Schulterbereich (56 %) sowie Schmerzen in den Beinen (28 %). Auch von Magenschmerzen (25 %), Schmerzen im Brustkorb (14 %) und Migräne (17 %) wurde berichtet [60]. Polyneuropathien wurden ebenfalls beschrieben [59]. Weitere sehr häufig berichtete Symptome bei Erwachsenen sind Schlafprobleme (66 %), Müdigkeit (74 %) und gastrointestinale Beschwerden (79 %). Probleme mit der Atmung werden von 20 % berichtet [60].

Je nach Lokalisation der Neurofibrome bestimmen auch ästhetische Aspekte die Ausprägung der Erkrankung [15]. PN im Kopf- und Halsbereich können beispielsweise zu kosmetischen und funktionellen Deformationen in unterschiedlichem Ausmaß führen und in schweren Fällen das gesamte Gesicht entstellen [61, 62] (siehe Abbildung 3-3). Sowohl Schmerzen und andere Komplikationen als auch die ästhetischen Aspekte beeinträchtigen die körperliche Gesundheit, das emotionale Wohlbefinden, die soziale Entwicklung und das tägliche Leben. Aufgrund der lebenslangen und unheilbaren Natur der Erkrankung setzen sich diese Beeinträchtigungen vom frühen Kindesalter bis ins Erwachsenenalter fort. NF1-assoziierte PN stellen daher eine erhebliche lebenslange Belastung für die Betroffenen und ihre Angehörigen dar [38, 50, 53].



Abbildung 3-3: Patientenbilder zu den Entstellungen durch PN  
Entnommen aus [31] bzw. Alexion-interne Daten.

PN können zudem zu neurologischen Funktionsstörungen führen, die von geringen sensorischen Veränderungen bis hin zur vollständigen Myelopathie reichen [63]. Diesbezügliche Symptome sind beispielsweise Parästhesien wie Kribbeln und Taubheitsgefühle [64]. Zudem sind Einschränkungen in oder der Verlust der motorischen Funktion, bis hin zur Parese möglich [65].

Die Lebensqualität von Menschen mit NF1-assoziierten PN ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung vermindert [66]. Einer systematischen Literaturübersicht zufolge berichteten Erwachsene mit NF1-PN über eine Verschlechterung nicht nur in den Summenskalen zu den körperlichen und mentalen Komponenten des SF-36-Fragebogens zur Erfassung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sondern auch in den einzelnen Subskalen [67]. Dies weist auf Beeinträchtigungen in den meisten Aspekten der Lebensqualität hin. In einer Umfrage unter Erwachsenen mit NF1 berichteten diese im Vergleich zu Kontrollpersonen über eine signifikant schlechtere Lebenszufriedenheit, schlechtere psychische Gesundheit und schlechteren Schlaf sowie über mehr Schmerzen, gastrointestinale Probleme, Komorbiditäten und Gedächtnisprobleme. Die psychische Gesundheit wurde als unabhängiger signifikanter Prädiktor für die allgemeine Lebenszufriedenheit identifiziert [68]. Im Skindex, einem Instrument zur Messung der hautspezifischen Lebensqualität, zeigte sich diese bei Patienten mit NF1-PN auch niedriger als in der Allgemeinbevölkerung [67].

Empirische Daten zeigen eine Reihe von psychosozialen Problemen, die bei NF1 häufig auftreten. Besonders schwierige Aspekte von NF1 sind die Unvorhersehbarkeit der Symptomschwere und medizinischer Komplikationen sowie die Anfälligkeit für Stigmatisierung aufgrund der sichtbaren und oft kosmetisch entstellenden Krankheitsmerkmale. Menschen mit NF1 sind einem erhöhten Risiko für soziale und emotionale Probleme ausgesetzt. Dazu gehören Angstzustände, Depressionen, ein geringes Selbstwertgefühl und/oder Körperbild, sozialer Rückzug, Schwierigkeiten beim Aufbau zwischenmenschlicher Beziehungen und Verhaltensprobleme [69].

So sind im Vergleich zur Normalbevölkerung Depressionen bei Erwachsenen mit NF1 häufiger. Obwohl mit zunehmendem Alter die Wachstumsrate der PN tendenziell sinkt [17, 56], nimmt die psychosoziale Belastung häufig zu [54, 70]. Verschiedene ältere Studien ergaben für Depressionen und andere psychische Erkrankungen eine Prävalenz im Bereich von 21 % bis 46 % [71–73]. In einer jüngeren dänischen Studie machten 244 erwachsene NF1-Patienten Angaben zur Häufigkeit psychosozialer Probleme. Hier gaben 19 % an, unter depressiven Symptomen zu leiden [74]. Eine weitere Querschnittsstudie von Cohen et al. ergab höhere Werte für die Prävalenz von Depressionen bei erwachsenen NF1-Patienten im Vergleich zu den bisher genannten Studien. Demnach wiesen 55 % der 498 Teilnehmenden ein hohes Maß an depressiven Symptomen und damit ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer klinischen Depression auf [69]. In der Normalbevölkerung liegt die Lebenszeitprävalenz für schwere Depressionen hingegen bei 16,2 % und die Einjahresprävalenz bei 6,6 % [75]. Die Studie ergab zudem, dass die depressiven Symptome ein wesentlicher Faktor für die Beeinträchtigung der Lebensqualität sind [69]. Dies ist die größte Studie, die zu dieser Fragestellung bisher durchgeführt worden ist.

NF1-Patienten haben außerdem ein geringeres sexuelles Selbstwertgefühl im Vergleich zur gesunden Vergleichsgruppe [76]. Entsprechend zeigen NF1-Patienten häufiger eine affektive Symptomatik und sind durch eine negative Körperwahrnehmung beeinträchtigt [76].

Zudem konnte unter erwachsenen Patienten mit NF1 eine signifikante negative Korrelation zwischen der Arbeitsfähigkeit und den subjektiven Beschwerden aufgezeigt werden (im Speziellen Beschwerden im Bewegungsapparat bzw. gastrointestinale Beschwerden) [60]. Patienten mit NF1 wurden am Arbeitsplatz außerdem signifikant häufiger Opfer von Mobbing und Belästigung als Personen einer Kontrollkohorte und sind nach der Arbeit signifikant häufiger körperlich erschöpft [60].

### **Charakterisierung der Zielpopulation für Selumetinib**

Die Zielpopulation von Selumetinib (Koselugo®) umfasst erwachsene Patienten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 [77].

Das Patientenkollektiv ist charakterisiert durch inoperative PN, die aufgrund ihrer Lage und Größe nicht oder nur teilweise entfernt werden können. Die PN sind mit dem umliegenden Gewebe häufig verwachsen, stark vaskularisiert und daher überwiegend nicht ohne Risiken vollständig resektabel. In der Folge wächst das PN häufig nach, wobei oftmals durch den Impuls der Resektion ein stärkeres Wachstum als initial geschaffen wird. Diese Patienten können neben der teils erheblichen äußerlichen Entstellung unter tumorassoziierten neuropathischen Schmerzen, Einschränkungen der Motorfunktion, des Sehvermögens und der Atemfunktion leiden. PN können eine enorme Größe erreichen und stellen somit für die Betroffenen eine lebenslange psychische und körperliche Belastung dar. Allerdings korreliert die Größe der PN nicht zwingend mit der Symptomatik. Diese steht vielmehr mit der Lokalisation der PN und der durch sie verursachten funktionellen Einschränkung in Zusammenhang. Daher stellt das zugrunde liegende Anwendungsgebiet eine Erkrankung mit sehr variabler Symptomatik dar.

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Selumetinib (Koselugo<sup>®</sup>) ist seit Juni 2021 die erste zugelassene medikamentöse Therapie zur zielgerichteten Behandlung von Kindern und Jugendlichen (ab 3 Jahren) mit symptomatischen, inoperablen PN mit NF1 [78]. Bei dieser Erkrankung handelt es sich um ein komplexes und sehr heterogenes Krankheitsbild, das Ärzte vor große Herausforderungen stellt [3, 54, 55, 79].

Der selektive MEK1/2-Inhibitor Selumetinib hat die Therapie (pädiatrische Indikation) grundlegend verändert, da sowohl eine anhaltende Reduktion des Tumorvolumens als auch klinisch relevante Verbesserungen hinsichtlich Schmerzen, Funktionalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität erreicht werden konnten [78]. Seit der Zulassung im Jahr 2021 hat sich Selumetinib als Standardtherapie im Anwendungsgebiet etabliert und wird in der deutschen S2k-Leitlinie empfohlen [4]. Durch die vorliegend betrachtete Indikationserweiterung steht Selumetinib nun auch erwachsenen Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN mit NF1 zur Verfügung.

### Bisherige Behandlungsmöglichkeiten der PN für erwachsene Patienten

Die PN der Patienten im Anwendungsgebiet sind nicht operabel. D. h. eine chirurgische Resektion, die zu den grundsätzlichen therapeutischen Ansätzen zählt, konnte nicht adäquat durchgeführt werden oder war nicht indiziert. Das Ziel einer Resektion ist die Reduktion des Tumorvolumens und damit die Erleichterung der durch die PN ausgelösten Symptome wie Schmerz, Entstellung und Einschränkungen der körperlichen Funktionen [1–4].

Besonders die chirurgische Resektion von PN im Gesichtsbereich stellt eine wesentliche Herausforderung dar, da die Schädigung oder Zerstörung von Gesichtsnerven zu Lähmungen und neuen Fehlbildungen oder Funktionsstörungen führen kann [80]. Auch PN im Bereich des Fußes sind schwer zu resezieren, da der Tumor bis in tiefere Gewebsschichten durchdringt. Der Eingriff gilt als gefährlich und wenig aussichtsreich. Die Gefahr für erhebliche Wundheilungsstörungen, sekundäre Nekrosen und im schlimmsten Fall der Verlust des Fußes sind groß [4]. Daher kann die Resektion in den meisten Fällen aufgrund der räumlichen Nähe der PN zu lebenswichtigen Strukturen nicht oder nicht vollständig durchgeführt werden, ohne die Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes zu riskieren [3, 38]. In einer Studie wurde gezeigt, dass bei mehr als zwei Dritteln der Patienten mit PN nur eine Teilresektion durchgeführt werden konnte und bei einem Großteil dieser Patienten weniger als die Hälfte des Tumors reseziert wurde. Bei fast komplett resezierten Tumoren lag die Rezidivrate bei ca. 40 %. Eine weitere Studie bestätigt, dass trotz kurzfristiger Reduktion des Tumorvolumens die PN aufgrund der hohen Rezidivrate bzw. einer unvollständigen Resektion weiterhin Symptome

verursachten. Die Rezidivrate lag insgesamt bei 43 % bzw. 45 %. PN, die im Kopf, Hals und Thorax lokalisiert waren, hatten die höchste Rezidivrate [50, 81]. Dies zeigte sich auch in einer Untersuchung bei Kindern mit PN im Kopf-/Halsbereich: die Rezidivrate bei großen PN betrug 100 % in einem Zeitraum von etwa acht Jahren [82]. Das erneute Wachstum von PN nach einer inkompletten Resektion, ist mit einem hohen Residualvolumen sowie einem tiefen und diffusen Auftreten der PN assoziiert [21, 83]. In einer retrospektiven Studie wurde festgestellt, dass bei 50 % der Patienten mit einem großen Tumor, der reseziert wurde, eine weitere Operation folgen musste [84]. Neben der operativen Resektion der PN kommen auch invasive Verfahren, wie die Tracheotomie, in Frage um die Atemwegsmorbidität zu lindern [38]. Patienten im Anwendungsgebiet sind durch Operationen und dem stark beeinträchtigenden Erscheinungsbild der PN einem hohen Leidensdruck ausgesetzt.

Allerdings ist die chirurgische Resektion in vielen Fällen äußerst schwierig, da es sich bei den PN meist um große und komplexe Tumoren handelt, die um, in oder nahe lebenswichtiger Strukturen wachsen. Im Kopf- und Halsbereich ist das chirurgische Management durch die infiltrierende Natur dieser Tumoren, die inhärente operative Morbidität und die hohe Rezidivrate limitiert. Funktionelle Störungen sind beim Resezierenvon Tumoren im Kopf- und Halsbereich fast unvermeidlich [85]. Die Schwierigkeit bei PN liegt daher oft darin, sie adäquat operativ zu behandeln, ohne wichtige Nerven oder Blutgefäße zu schädigen. PN sind hochvaskularisiert, sodass eine Operation oft zu exzessiven Blutungen führen kann [86]. Die räumliche Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Grad der Vaskularität und Invasivität des PN sind wichtige Faktoren für die Beurteilung, in welchem Umfang eine Resektion eines PN durchgeführt werden kann. Man unterscheidet dabei drei Möglichkeiten:

- Das PN kann vollständig chirurgisch entfernt werden (vollständig resektable).
- Das PN kann operativ nur teilweise entfernt werden (teilweise resektable).
- Das PN kann aufgrund der mit der Operation verbundenen Risiken, durch die anatomische Lage und/oder aufgrund der Vaskularität, nicht entfernt werden (nicht resektable).

Eine vollständige Resektion der PN ist nur bei wenigen Patienten möglich, da die chirurgische Entfernung häufig mit einer starken Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes einhergeht [3] und die starke Vaskularität der PN ein hohes Blutungsrisiko birgt [80, 87, 88]. Da PN intrafaszikulär, also innerhalb der Nervenscheiden, wachsen, ist bei der Entfernung des Tumors außerdem das Risiko einer Nervenschädigung oder versehentlichen Durchtrennung groß. Dies kann zu Gefülsverlust, Muskelschwäche oder anderen neurologischen Störungen führen [89]. Da Neurofibrome tief in das Gewebe eindringen können, steigt das Risiko einer postoperativen Infektion. Eine solche Infektion kann mit Komplikationen verlaufen und einen längeren Krankenhausaufenthalt erfordern. Durch die zahlreichen Verästelungen und die Eindringtiefe in das umgebende Gewebe verbleiben selbst nach sorgfältiger Entfernung potenziell Tumorreste und der Tumor kann erneut wachsen [21, 87]. Die Problematik des erneuten Wachstums veranschaulicht die Kohortenstudie an 1.099 NF1-Patienten in Dänemark von Ejerskov et al. [47]: Bei erwachsenen Patienten wurden nur 63 % der operierten PN ein

einziges Mal operiert, während 37 % mehrfache Eingriffe benötigten - ein Patient unterzog sich sogar 15 Operationen für ein einzelnes PN [47]. In Abhängigkeit von der Lokalisation und der Art des Wachstums ist im Erwachsenenalter meist nur eine partielle Resektion der PN möglich [90]. Gemäß einer retrospektiven Analyse von 491 NF1-Patienten betrug der Anteil symptomatischer, operabler PN 22,4 %, der Anteil symptomatischer, inoperabler PN hingegen 52,5 % [40].

### **Maßnahmen zur Reduktion der Symptomatik und zur Begleitung des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit inoperablen PN bei NF1**

Neben der partiellen Resektion des PN beschränkte sich die Behandlung von erwachsenen Patienten mit NF1-assoziierten PN bis vor Kurzem auf die symptomatische Behandlung und Begleitung des Krankheitsverlaufs. Eine ursächliche Behandlung im Anwendungsgebiet stand den Patienten somit nicht zur Verfügung. PN sollten im Erwachsenenalter regelmäßig kontrolliert werden, wenn sie ein beschleunigtes Wachstum oder ein intraspinales Wachstum mit Myelon-Kompression zeigen, die Konsistenz ändern, zu neurologischen Ausfällen führen, eine progrediente oder motorische Funktionsminderung bewirken, Schmerzen verursachen oder das Risiko einer malignen Transformation besteht [4, 87]. Zur symptomatischen Behandlung gehören z. B. die Schmerzlinderung durch Analgetika oder die Linderung der respiratorischen Morbidität durch invasive Verfahren wie die Tracheotomie [38, 91]. Etwa 70 % aller NF1-Patienten erhalten eine Schmerzmedikation [59]. Jedoch zeigte sich, dass übliche Therapien, einschließlich Opioide, häufig nicht ausreichend wirksam waren oder bisweilen die Schmerzen eher als noch stärker empfunden wurden [59]. Nur etwa ein Drittel der Patienten berichtete von einer Reduktion der Beschwerden durch Schmerzmedikation [58].

### **Medikamentöse Behandlungsansätze**

Die Behandlung mit traditionellen antineoplastischen Mitteln wie Strahlen- und Chemotherapie zeigte bei den im biologischen Sinne gutartigen PN keine Wirksamkeit und barg darüber hinaus ein hohes Risiko für eine maligne Transformation [92]. Für die medikamentöse Behandlung der PN wurden unterschiedliche zielgerichtete Wirkstoffe untersucht, die in mehreren Studien eine unzureichende Wirksamkeit zeigten [93–96]. So wies Everolimus keine Wirksamkeit in Bezug auf eine Verkleinerung des PN bzw. eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit auf. Inwiefern Everolimus als Teil einer Kombinationstherapie gegebenenfalls mit einer anderen Zielstruktur des Rapamycins im Säugetier (eng. Mechanistic Target of Rapamycin-Inhibitor, mTOR-Inhibitor) Wirkung zeigen kann, ist derzeit unklar [96]. Tipifarnib zeigte eine gute Verträglichkeit und trug signifikant zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bei ( $p = 0,015$ ). Der Farnesyltransferase-Inhibitor beeinflusste jedoch die Zeit bis zu einer Progression des PN nicht [95]. Pirfenidon, ein Pyridon-Derivat, zeigte keine Wirksamkeit oder andere Vorteile bei Patienten mit PN [94]. Der mTOR-Inhibitor Sirolimus verlängerte die Zeit bis zu einer Progression im Vergleich zum Kontrollarm um fast vier Monate [93], allerdings liegt für Sirolimus im Anwendungsgebiet keine Zulassung vor. Weiter werden Imatinib und pegyierte Interferone genannt, die in Einzelfällen zu einer Größenreduktion der Tumore geführt haben [1]. Der kürzlich zugelassene Wirkstoff Mirdametinib, ein weiterer MEK1/2-Inhibitor, zeigte zuletzt positive Ergebnisse in einer einarmigen Phase IIb Studie zur

Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN [97]. Mit der Zulassungsstudie **KOMET** liegt nun Evidenz aus der ersten und bislang einzigen als auch größten randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, international durchgeführten und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie mit Selumetinib zur Behandlung von Erwachsenen mit NF1 und PN vor [98].

## Fazit

Beim Wirkstoff Selumetinib handelt es sich um eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit inoperablen symptomatischen PN, die die kausale Ursache der Erkrankung adressiert. Selumetinib inhibiert die MEK1/2 und kann so die infolge des Neurofibrominverlusts hyperaktive Ras/Raf/MEK/ERK-Signalkaskade herunterregulieren, bevor es zu einer Stimulation der Zellproliferation kommt (siehe Modul 2). Selumetinib hemmt somit die durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Zellteilung. Dadurch wirkt es dem Wachstum der PN entgegen, kann das Tumorvolumen reduzieren bzw. stabilisieren und hat somit auch das Potenzial, die extrem heterogenen Symptommanifestationen ursächlich zu behandeln.

PN können häufig nicht vollständig reseziert werden und unterliegen einem hohen Rezidivrisiko. Darüber hinaus können symptomatische Therapien insbesondere die begleitenden Schmerzen nur in wenigen Fällen kontrollieren. Dies zeigt den hohen Bedarf an einer zielgerichteten Therapieoption.

Für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Erwachsenen mit NF1 stand bis zur Zulassung von Selumetinib ausschließlich ein weiterer Vertreter der MEK1/2-Inhibitoren (Mirdametinib, im deutschen Markt erst seit dem 01.10.2025 verfügbar) zur Verfügung, dessen Zulassung auf einer einarmigen Phase 2b-Studie basierte [97]. Demgegenüber liegt mit der vorliegend betrachteten Zulassungserweiterung von Selumetinib nun erstmalig belastbare und vergleichende Evidenz aus einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (**KOMET**) vor, die die höchste Evidenzstufe in der klinischen Arzneimittelforschung darstellt. In der RCT **KOMET** konnte gezeigt werden, dass Selumetinib statistisch signifikante Vorteile bezüglich chronischer Schmerzen, Schmerzspitzen, einer Reduktion des Tumorvolumens und des Ansprechens gegenüber Placebo aufweist. Darüber hinaus konnte unter Selumetinib eine statistisch signifikante Reduktion des Tumorvolumens und Verbesserung des Ansprechens erzielt werden. Zudem zeigte sich in der Studie **KOMET** ein in der Gesamtsicht gegenüber der initialen Zulassung für Kinder und Jugendliche konsistentes Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitsbedenken (siehe Modul 4B).

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz der NF1 wurde eine unsystematische Literaturrecherche durchgeführt. Aufgrund der Seltenheit der NF1 (siehe Abschnitt 3.2.1) erweist sich die Generierung valider epidemiologischer Untersuchungen als anspruchsvoll. Dementsprechend konnten im Rahmen der Literaturrecherche keine Daten zur Prävalenz und Inzidenz von erwachsenen NF1-Patienten in Deutschland identifiziert werden. Die ansonsten aktuellen und für den vorliegend betrachteten Kontext relevantesten identifizierten Studien sind in Tabelle 3-1 zusammengefasst.

Tabelle 3-1: Prävalenz und Inzidenz der NF1

Quelle	Datenbasis und Zeitraum	Prävalenz	Inzidenz
Ejerskov 2023 [47]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Longitudinale Kohortenstudie</li> <li>• 2 NF1 Zentren in Dänemark</li> <li>• 2000-2020</li> </ul>	1/5.500 (1,82/10.000) <sup>a</sup>	keine Angabe
Copley-Merriman 2021 [91]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematischer Literaturreview zu Patienten mit NF1 und PN</li> <li>• Suchzeitraum für epidemiologische Daten: 2014-2019</li> </ul>	1/3.000-5.000 (2-3,33/10.000) <sup>a</sup>	Inzidenz bei Geburt: 1/2.500-3.000 (3,33-4/10.000) <sup>a</sup>
Lee 2023 [99]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Systematischer Literaturreview zu epidemiologischen Studien zu NF1</li> <li>• Keine Einschränkung im Suchzeitraum</li> </ul>	Meta-Analyse aus 9 Studien: 1/3.164 (3,16/10.000)	Inzidenz bei Geburt; Meta-Analyse aus 3 Studien: 1/2.662 (3,76/10.000)
Kallionpää 2021 [100]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Zentren der Sekundär- und Tertiärversorgung in Finnland</li> <li>• 1987-2011</li> </ul>	1/2.052 (4,87/10.000) <sup>a</sup>  20-74 Jahre: 1/1.807-3.308 (3,02-5,53/10.000) <sup>a</sup>	keine Angabe
Bata 2019 [101]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Retrospektive Kohortenstudie</li> <li>• NF1 Patienten in Olmsted County, Minnesota (USA)</li> <li>• 1980-2009</li> </ul>	1/1.000 (10/10.000) <sup>a</sup>	1,2/100.000 (0,12/10.000) <sup>a</sup>
<p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Prävalenzen umfassen pädiatrische und erwachsene Patienten, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>a: eigene Berechnung bzw. Umrechnung.</p>			

In der Gesamtsicht zeigten sich Prävalenzraten von 1/2.052-5.500 (1,82-4,87/10.000). Diesbezüglich ist zu berücksichtigen, dass die in den identifizierten Publikationen verfügbaren Prävalenzen sowohl pädiatrische als auch erwachsene Patienten umfassen. In lediglich einer Publikation [100] lagen Prävalenz-Angaben zu einzelnen erwachsenen Altersgruppen vor. In den Altersgruppen von 20-74 Jahren zeigten sich hierbei Prävalenzen in Höhe von 1/1.807-3.308 (3,02-5,53/10.000). Die für die erwachsenen Altersgruppen genannten Werte liegen im Wertebereich der ansonsten, altersübergreifend berichteten Prävalenzen. Dies ist aufgrund der genetischen Ursache der Erkrankung plausibel.

Hinsichtlich der Inzidenz bei Geburt ergaben sich in der identifizierten Literatur Werte zwischen 3,33-4/10.000.

Detaillierte Angaben zu alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden können der Studie von Kallionpää et al. 2021 [101] entnommen werden (siehe Tabelle 3-2). Die Daten deuten an, dass die Prävalenz bei männlichen pädiatrischen Patienten höher zu sein scheint als bei weiblichen pädiatrischen Patienten. Hierbei wird eine frühere Diagnosestellung bei Jungen gegenüber Mädchen vermutet [101]. Bei Betrachtung der erwachsenen Population zeigt sich ein gegenläufiger Effekt [101]. Hinsichtlich des Alters ergaben sich geringere Prävalenzen bei höheren Altersgruppen, wobei für ältere NF1-Patienten nur wenige Daten vorlagen [101].

Tabelle 3-2: Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenzen der NF1

<b>Altersgruppe (in Jahren)</b>	<b>Männlich</b>	<b>Weiblich</b>
0-4	1/2.786	1/3.015
5-9	1/2.100	1/2.303
10-14	1/1.936	1/2.629
15-19	1/2.864	1/3.184
20-24	1/3.270	1/3.011
25-29	1/3.442	1/3.355
30-34	1/4.039	1/3.404
35-39	1/6.771	1/3.859
40-44	1/6.361	1/4.022
45-49	1/4.879	1/3.894
50-54	1/5.440	1/4.645
55-59	1/6.267	1/4.728
60-64	1/7.232	1/5.618
65-69	1/11.258	1/7.565
70-74	1/9.049	1/7.140
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Beobachtete/rohe Prävalenz. Quelle: [101]		

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-3 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
Selumetinib	2.773 - 7.833	2.472 - 6.981

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-3 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Selumetinib ist zugelassen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1 [77]. Die Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation erfolgt in mehreren Schritten mithilfe von Excel und basiert auf ungerundeten Werten. Im Dossier sind gerundete Werte ausgewiesen. Die zugrunde liegende Excel-Datei mit den detaillierten Berechnungen ist in Modul 5 hinterlegt [102].

Die Zielpopulation wird auf Grundlage der aktuellen Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes (Schritt 1) und der vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung für Selumetinib

für pädiatrische Patienten berücksichtigten Prävalenzdaten [103, 104] abgeleitet (Schritt 2). Weitere Berechnungsschritte umfassen die Berechnung des Anteils der Erwachsenen mit PN (Schritt 3) sowie von PN, die symptomatisch und inoperabel sind (Schritt 4). Im letzten Schritt werden Kennzahlen der GKV genutzt, um den Anteil in der GKV versicherten Patienten zu berechnen (Schritt 5). Abbildung 3-4 fasst alle Berechnungsschritte zusammen.

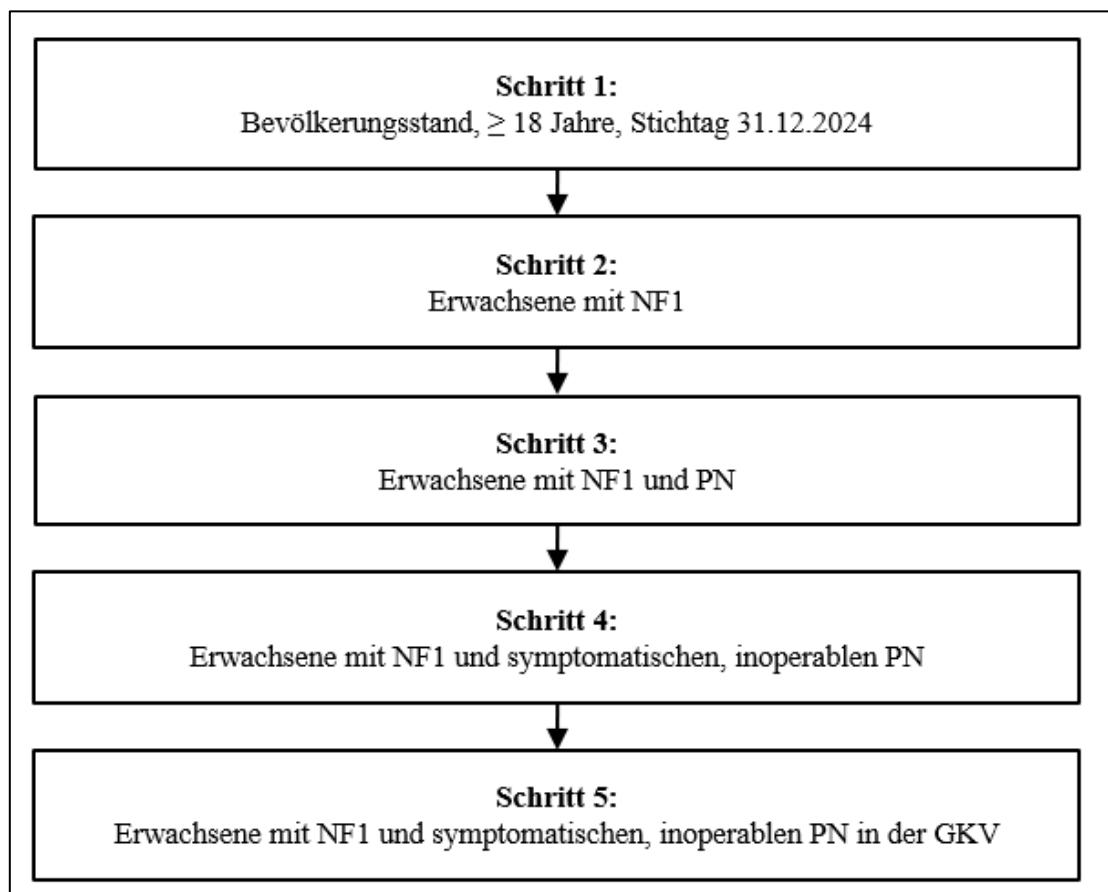


Abbildung 3-4: Flussdiagramm zur Herleitung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation (Stichtag 31.12.2024)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt

Quelle: Eigene Darstellung.

### Schritt 1: Bevölkerungsstand, ≥ 18 Jahre

Für die Berechnung der Anzahl der erwachsenen Patienten mit einer NF1 in Deutschland wurde zunächst eine Abfrage der erwachsenen Bevölkerung in der GENESIS-Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes durchgeführt (Tabelle „Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre  $\geq 18$  Jahre“ (Code 12411-0005) [105]. Zum Stichtag 31.12.2024 belief sich die erwachsene Bevölkerung Deutschlands ( $\geq 18$  Jahren) auf **69.602.098** Personen.

## Schritt 2: Erwachsene mit NF1

Es konnten keine Angaben zur Prävalenz der NF1 für Erwachsene in Deutschland ermittelt werden. Die ansonsten für erwachsene Altersgruppen ermittelten Prävalenzen liegen allerdings im Bereich der verfügbaren altersübergreifenden Werte (siehe Abschnitt 3.2.3). Dies ist plausibel, da die NF1 eine genetisch bedingte Erkrankung ist und die Diagnosestellung mehrheitlich im Kindesalter erfolgt [5, 18]. Zudem verläuft die NF1 im Kindesalter in der Regel nicht tödlich und das mediane Sterbealter liegt bei 54,4 bzw. 59 Jahren [106]. Somit ist es zweckmäßig und angemessen eine Prävalenzangabe für pädiatrische Patienten auf die vorliegend betrachtete Population der erwachsenen Patienten zu übertragen. Aus Konsistenzgründen wurde daher die Prävalenz der NF1 für pädiatrische Patienten in Deutschland (Lammert et al. 2005 [107], S. 72) herangezogen, die bereits vom G-BA im Rahmen der Berechnung der entsprechenden Anzahl von Patienten in der pädiatrischen Zielpopulation von Selumetinib ([103], S. 29) berücksichtigt wurde [104].

Die Prävalenzdaten von Lammert et al. [107] wurden in einer Studie ermittelt, die 152.819 sechsjährige Kinder in sechs Bundesländern im Rahmen von Einschulungsuntersuchungen in Deutschland analysiert. Die untere Grenze der Prävalenz wurde auf 3,3 je 10.000 Kinder geschätzt; die obere Grenze – unter Einbezug weiterer Verdachtsfälle – auf 3,8 je 10.000 Kinder. Weitere Ausführungen zur Prävalenzrate bei Kindern können dem Modul 3A zu Selumetinib vom 30.06.2023 ([103], S. 29) entnommen werden.

Im vorliegenden Dossier wird in Schritt 2 die Prävalenzrate von **3,3 bis 3,8 je 10.000** Fälle auf die Anzahl der Personen  $\geq 18$  Jahre aus Schritt 1 angesetzt. Die Anzahl der Erwachsenen mit NF1 umfasst demnach eine Spanne von **22.969 bis 26.449** Patienten.

## Schritt 3: Erwachsene mit NF1 und PN

Die Detektionsrate von PN bei erwachsenen Patienten mit NF1 zeigt in der vorhandenen Literatur eine erhebliche Variabilität mit berichteten Werten zwischen 23 % und 56 % (siehe Tabelle 3-4). Diese Variabilität resultiert bspw. aus unterschiedlichen Erfassungsmethoden, Studienpopulationen und diagnostischen Ansätzen. Studien mit bildgebenden Verfahren wie der MRT dokumentieren typischerweise höhere Prävalenzraten als rein klinische Untersuchungen, da PN zunächst klinisch unauffällig sein können. Zudem kann die Häufigkeit von PN mit dem Alter ansteigen [46]. Die gegenwärtige Literatur zeigt auch, dass das Auftreten und der Schweregrad der klinischen NF1-Merkmale altersabhängig variieren [39, 40] und selbst innerhalb betroffener Familien deutliche Unterschiede auftreten können [40]. Zudem können hormonelle Einflüsse sich auf das Auftreten von PN auswirken. So beobachteten Friedman et al. [43] den deutlichsten Anstieg von Neurofibromen im Alter zwischen dem 10. und 20. Lebensjahr, was zeitlich mit der Pubertät korreliert [43].

Aus den oben genannten Gründen können PN bei erwachsenen Patienten gegenüber pädiatrischen Patienten unterschiedlich häufig auftreten. Zudem haben sich in den letzten Jahren therapeutische und diagnostische Möglichkeiten weiterentwickelt. Somit können die Angaben zum Anteil der PN aus dem pädiatrischen Anwendungsgebiet von Selumetinib nicht

ohne Weiteres auf die vorliegend betrachtete Populationen der Erwachsenen übertragen werden. Entsprechend wurde eine unsystematische Literaturrecherche zum Anteil PN bei erwachsenen Patienten mit NF1 durchgeführt. Dabei wurden die folgenden Studien identifiziert (siehe auch Tabelle 3-4):

#### *Studien mit bildgebenden Verfahren*

Mautner et al. ([41], S. 593) untersuchten 39 NF1-Patienten (Medianalter: 30 Jahre) aus Deutschland mittels Ganzkörper-MRT und klinischer Untersuchung. Bei 22 Patienten (56,4 %) wurden interne plexiforme Neurofibrome festgestellt. Die MRT-Untersuchung ermöglichte dabei die volumetrische Analyse von PN mit einem Durchmesser > 3 cm, wodurch eine hohe Sensitivität und Reproduzierbarkeit gewährleistet ist.

Darrigo Junior et al. ([40], S. 3) führten eine retrospektive Analyse von 491 NF1-Patienten in zwei brasilianischen Referenzzentren durch. Das mediane Alter betrug 30 Jahre. Die ermittelte PN-Prävalenz lag bei 38,3 % (176/460). Allerdings ist zu beachten, dass PN-Biopsiedaten nur bei 29,5 % der Patienten und MRT-Untersuchungen nur bei 34,6 % der Patienten durchgeführt wurden, was möglicherweise zu einer Unterschätzung führte.

#### *Studien mit klinischer Untersuchung*

Trovo-Marqui et al. ([44], S. 1441) untersuchten 55 brasilianische NF1-Patienten (Durchschnittsalter 33 Jahre) im Rahmen eines multidisziplinären Programms. Die Diagnose erfolgte gemäß den Kriterien der National Institutes of Health (NIH). Die Autoren dokumentierten eine PN-Prävalenz von 40 %, wobei sowohl klinische Untersuchungen als auch MRT-Bildgebung zum Einsatz kamen.

Huson et al. ([42], S. 715) führten eine bevölkerungsbasierte Studie in Wales durch und analysierten 135 NF1-Fälle. Bei erwachsenen Patienten ( $\geq 18$  Jahre) ergab sich eine PN-Prävalenz in Höhe von 26,7 % (23/86). Die Erfassungsmethodik basierte primär auf klinischen Untersuchungen.

Noble et al. ([46], S. 57) untersuchten retrospektiv insgesamt 121 Patienten mit bestätigter oder vermuteter NF1-Diagnose in einer NF1-Klinik in Australien. Bei Patienten ab 20 Jahren ergab sich eine PN-Prävalenz in Höhe von 27,8 % (5/18).

#### *Studien mit Patientenregistern*

Seidlin et al. ([45], S. 7) werteten Daten aus dem webbasierten NF-Register der Children's Tumor Foundation aus, das 4.020 selbstregistrierte NF1-Patienten umfasste. Die berichtete PN-Prävalenz betrug 34,5 % (1.390/4.020).

Friedmann et al. ([43], S. 142) analysierten Daten von 1.728 Patienten mit NF1 aus der NNFF International Database (NNFFID). Das Durchschnittsalter betrug 16,9 Jahre (Bereich: 0-73 Jahre). Die ermittelte PN-Prävalenz in Höhe von 23 % stellt den niedrigsten Wert aller

vorliegend betrachteten Studien dar, was möglicherweise auf die fehlende systematische bildgebende Diagnostik zurückzuführen ist.

#### *Prävalenz PN bei Erwachsenen mit NF1*

Basierend auf den oben beschriebenen Studien, die teils gemischte Populationen aus Erwachsenen und pädiatrischen Patienten umfassen sowie teils Angaben zu speziell Erwachsenen berichten, ergaben sich Anteile plexiformer Neurofibrome bei erwachsenen Patienten mit NF1 zwischen 23 % und 56 %.

Für Berechnungsschritt 3 wird folglich angenommen, dass bei **23 % bis 56 %** der Patienten mit NF1 PN detektiert werden. Die Angaben zum Anteil der Patienten mit PN sind in Tabelle 3-4 zusammengefasst. Bezogen auf die Anzahl der Erwachsenen mit NF1 aus Schritt 2 ergeben sich im dritten Schritt **5.283 bis 14.920** Patienten.

Tabelle 3-4: Anteil der Erwachsenen mit NF1 und PN

Quelle	Anteil (n/N)	Rate (%)
Mautner et al. 2008 [41]	22/39	56,4
Trovo-Marqui et al. 2005 [44]	22/55	40,0
Darrigo Junior et al. 2022 [40]	176/460	38,3
Seidlin et al. 2017 [45]	1.390/4.020	34,5
Noble et al. 2007 [46]	5/18	27,8
Huson et al. 1989 [42]	23/86	26,7
Friedmann et al. 1997 [43]	k.A./1.728	23,0

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

#### **Schritt 4: Erwachsene mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN**

Analog zum Auftreten von PN an sich (siehe Schritt 3) kann die Symptomatik oder (In-)Operabilität einer PN bspw. durch hormonelle Einflüsse zwischen Kindern und Erwachsenen unterschiedlich ausgeprägt sein. Klinisch zunächst unauffällige PN können erst im Laufe der Zeit durch das Tumorwachstum symptomatisch werden. Zudem werden Erwachsene grundsätzlich anders als Kinder untersucht, was sich auf die Detektionsrate auswirkt. Somit können Anteile zur Symptomatik oder (In-)Operabilität eines PN der pädiatrischen Population nicht ohne weiteres auf erwachsene Patienten übertragen werden. Daher wurde zur Ermittlung der Häufigkeit von symptomatischen, inoperablen PN bei erwachsenen Patienten eine unsystematische Literaturrecherche durchgeführt.

Aus der Literaturrecherche konnte für Schritt 4 eine relevante Studie von Darrigo Junior et al. ([40], S. 3) identifiziert werden, welche für eine Population aus pädiatrischen und erwachsenen Patienten (medianes Alter 30 Jahre) einen Anteil symptomatischer, inoperabler PN in Höhe von 52,5 % angibt.

Der Anteil symptomatischer und inoperabler PN bei Erwachsenen mit NF1 in Höhe von **52,5 %** bezogen auf die Anzahl der Erwachsenen mit NF1 und PN aus Schritt 3 ergibt **2.773 bis 7.833** Patienten.

### Schritt 5: Erwachsene mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN in der GKV

In Schritt 5 wird bestimmt, wie viele der Patienten aus Schritt 4 in der GKV versichert sind. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis der GKV-Statistik des Jahresdurchschnitts der Versicherten im Jahr 2024 ermittelt ([108], S. 6). Zu diesem Zeitpunkt waren 74.489.400 Personen in der GKV versichert. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.577.140 Personen (Stand: 31.12.2024; [109]) entspricht dies einem GKV-Anteil von 89,1 %. Ausgehend von der Anzahl Patienten in Schritt 4 ergibt sich eine Gesamtzahl von **2.472 bis 6.981** Erwachsenen mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN in der GKV.

Die oben beschriebenen Berechnungsschritte 1 bis 5 sind in Tabelle 3-5 zusammengefasst.

Tabelle 3-5: Berechnungsschritte zur Anzahl Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib

Schritt	Beschreibung	Prävalenz/Anteil <sup>a</sup>	Anzahl Patienten	Quelle
1	Bevölkerungsstand, ≥ 18 Jahre	69.602.098	69.602.098	[105]
2	Erwachsene mit NF1	3,0 - 3,8 /10.000	22.969 - 26.449	[107]
3	Erwachsene mit NF1 und PN	23 - 57 %	5.283 - 14.920	[40–46]
4	Erwachsene mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN	52,5 %	2.773 - 7.833	[40]
5	Erwachsene mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN in der GKV	89,1 %	2.472 - 6.981	[108, 109]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
a: Die Angabe der Anzahl der Patienten ist auf ganze Zahlen gerundet, für die Berechnung wurden die nicht gerundeten Werte herangezogen.

## Diskussion

Die ermittelte Anzahl Patienten in der Zielpopulation ist mit Unsicherheiten behaftet. Dies ist einerseits auf die Seltenheit der Erkrankung an sich zurückzuführen. Zum anderen liegen gerade für erwachsene Patienten gegenüber pädiatrischen Patienten mit NF1 besonders wenige klinische und epidemiologische Daten vor.

Für die Definition der laut Anwendungsgebiet relevanten (In-)Operabilität existiert keine klare Definition. Gemäß Aussage der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur G-BA Beratung zum vorliegenden Anwendungsgebiet [110] besteht diesbezüglich ein gewisser „Graubereich“ und eine möglicherweise nicht ganz einheitliche Einschätzung, welche Tumoren noch als operabel oder schon als inoperabel angesehen werden bzw. wann eine Teilresektion sinnvoll ist und ob dies nervenerhaltend durchgeführt werden kann. Dies wird auch durch die Expertise

und Risikobereitschaft des Chirurgen, wie auch den Wunsch bzw. die Risikobereitschaft des Patienten beeinflusst. Analog existiert eine gewisse Unschärfe, welche Tumoren als symptomatisch eingeschätzt werden, beispielsweise ob bzw. ab wann dies auch für kosmetisch entstellende Tumoren gilt.

Die für die Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation herangezogenen Quellen entstammen unterschiedlichen Ländern und Versorgungskontexten. Daher ist eine diesbezügliche Verzerrung für die einzelnen Schritte der Berechnung nicht auszuschließen, aber gleichzeitig nicht quantifizierbar. Jedoch liegt keine Evidenz dahingehend vor, dass der Anteil von PN oder Symptomen in bestimmten Regionen aus biologischen Gründen vom hiesigen Versorgungskontext abweicht. Zudem wurden für die vorliegende Berechnung teils erst vor wenigen Jahren publizierte Studien herangezogen.

In der Gesamtsicht stellt die vorliegend ermittelte Patientenzahl in Anbetracht der eingeschränkten Datenlage im vorliegenden Anwendungsgebiet die bestmögliche Schätzung dar.

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Da die NF1 im Kindesalter in der Regel nicht tödlich verläuft und das mittlere und mediane Sterbealter bei 54,4 bzw. 59 Jahren liegen [106], wird insgesamt davon ausgegangen, dass die Prävalenz über einen längeren Zeitraum stabil bleibt. Dementsprechend sind auch keine wesentlichen Änderungen zur Prävalenz und Inzidenz innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prävalenz und Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre in Deutschland

Parameter	2025	2026	2027	2028	2029
Prävalenz (je 10.000)	3,0 – 3,8	3,0 – 3,8	3,0 – 3,8	3,0 – 3,8	3,0 – 3,8
Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	2.472 - 6.981	2.472 - 6.981	2.472 - 6.981	2.472 - 6.981	2.472 - 6.981
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsbereichs, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Selumetinib	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	beträchtlich	2.472 - 6.981

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das beträchtliche Ausmaß des Zusatznutzens ergibt sich aus den in Modul 4B dargestellten Ergebnissen der Studie **KOMET**.

Die Anzahl Patienten in der GKV basiert auf der im Abschnitt 3.2.4 berechneten Patientenzahl.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien *Gute Praxis Sekundärdatenanalyse* und *Guter Epidemiologischer Praxis* sowie an *STROSA*, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz (Abschnitt 3.2.3) sowie die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4) herangezogenen Quellen wurden in einer unsystematischen Literaturrecherche identifiziert. Die Quellen der sonstigen Unterabschnitte von Abschnitt 3.2 wurden gezielt recherchiert.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Bergqvist C, Servy A, Valeyré-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.
2. 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.eclim.2022.101818.
3. 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.
4. 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](https://register.awmf.org/assets/guidelines/008-0241_S2k_Diagnostik-Therapie-peripherer-Nerventumoren_2022-12.pdf), aufgerufen am 06.10.2025.
5. 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.

6. 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.
7. Gutmann DH, McLellan MD, Hussain I, Wallis JW, Fulton LL, Fulton RS et al. Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation characterizes NF1-associated pilocytic astrocytoma. *Genome Res* 2013; 23(3):431–9. doi: 10.1101/gr.142604.112.
8. 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.
9. Farid M, Demicco EG, Garcia R, Ahn L, Merola PR, Cioffi A et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *Oncologist* 2014; 19(2):193–201. doi: 10.1634/theoncologist.2013-0328.
10. Cicenas J, Zalyte E, Rimkus A, Dapkus D, Noreika R, Urbonavicius S. JNK, p38, ERK, and SGK1 Inhibitors in Cancer. *Cancers (Basel)* 2018; 10(1). doi: 10.3390/cancers10010001.
11. McCain J. The MAPK (ERK) Pathway: Investigational Combinations for the Treatment Of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma. *P T* 2013; 38(2):96–108.
12. Burotto M, Chiou VL, Lee J-M, Kohn EC. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. *Cancer* 2014; 120(22):3446–56. doi: 10.1002/cncr.28864.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, Stevenson DA, Yohay K. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med* 2018; 20(7):671–82. doi: 10.1038/gim.2018.28.
17. 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.
18. Farschtschi S, Mautner V-F, McLean ACL, Schulz A, Friedrich RE, Rosahl SK. The Neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117(20):354–60. doi: 10.3238/arztebl.2020.0354.
19. National Institutes of Health. Neurofibromatosis: Conference statement: National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Archives of neurology* 1988; 45(5):575–8.

20. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, van Roy N et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat* 2000; 15(6):541–55. doi: 10.1002/1098-1004(200006)15:6<541::AID-HUMU6>3.0.CO;2-N.
21. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2025 Apr 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® 2025.
22. 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.
23. 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.
24. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidemiol* 2000; 151(1):33–40. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010118.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Ungricht EL, Murri M. Moran CORE | Neurofibromatosis; 2021. Verfügbar unter: <https://morancore.utah.edu/section-12-retina-and-vitreous/neurofibromatosis/>, aufgerufen am 06.10.2025.
29. Miraglia E, Moliterni E, Iacovino C, Roberti V, Laghi A, Moramarco A et al. Cutaneous manifestations in neurofibromatosis type 1. *Clin Ter* 2020; 171(5):e371–e377. doi: 10.7417/CT.2020.2242.
30. Kosmas C, Tsakonas G, Evgenidi K, Gassiamis A, Savva L, Mylonakis N et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor in neurofibromatosis type-1: two case reports. *Cases J* 2009; 2:7612. doi: 10.4076/1757-1626-2-7612.
31. Ozarslan B, Russo T, Argenziano G, Santoro C, Piccolo V. Cutaneous Findings in Neurofibromatosis Type 1. *Cancers (Basel)* 2021; 13(3). doi: 10.3390/cancers13030463.
32. Allaway RJ, Gosline SJC, La Rosa S, Knight P, Bakker A, Guinney J et al. Cutaneous neurofibromas in the genomics era: current understanding and open questions. *Br J Cancer* 2018; 118(12):1539–48. doi: 10.1038/s41416-018-0073-2.

33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC, Solomon J, Fuensterer C, Kluwe L et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:75. doi: 10.1186/1750-1172-7-75.
38. 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.
39. Farschtschi S, Vaassen P, Kluwe L, Hartung T, Salamon J, Rosenbaum T. Altersadaptierte Diagnose und Versorgung der Neurofibromatose Typ 1. *Dtsch Arztebl Int* 2025; 122(3):71–6. doi: 10.3238/ärztebl.m2024.0257.
40. 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/bbr3.2599.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.

45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Magro G, Broggi G, Angelico G, Puzzo L, Vecchio GM, Virzì V et al. Practical Approach to Histological Diagnosis of Peripheral Nerve Sheath Tumors: An Update. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12(6). doi: 10.3390/diagnostics12061463.
49. Arnold A, Imada EL, Zhang ML, Edward DP, Marchionni L, Rodriguez FJ. Differential gene methylation and expression of HOX transcription factor family in orbitofacial neurofibroma. *Acta Neuropathol Commun* 2020; 8(1):62. doi: 10.1186/s40478-020-00940-7.
50. 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.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: hier: Selumetinib; 2021. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-726/2021-12-21\\_Wortprotokoll\\_Selumetinib\\_D-714.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-726/2021-12-21_Wortprotokoll_Selumetinib_D-714.pdf), aufgerufen am 06.10.2025.
52. 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 ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1)) vom 3. Februar 2022; 2022. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03\\_AM-RL-XII\\_Selumetinib\\_D-714\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf), aufgerufen am 06.10.2025.
53. 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.
54. 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.

55. Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. Handb Clin Neurol 2015; 132:75–86. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4.
56. 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.
57. Yuan Z, Xu L, Zhao Z, Xu S, Zhang X, Liu T et al. Clinicopathological features and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumor: a retrospective study of 159 cases from 1999 to 2016. Oncotarget 2017; 8(62):104785–95. doi: 10.18632/oncotarget.18975.
58. 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.
59. 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.
60. Fjermestad KW. Health complaints and work experiences among adults with neurofibromatosis 1. Occupational medicine 2019; 69(7):504–10. doi: 10.1093/occmed/kqz134.
61. Anand R, Yadav DS, Yadav V, Yadav D, Bhatia D. Plexiform neurofibroma in a 16-year-old girl. Radiol Case Rep 2012; 7(3):708. doi: 10.2484/rcri.v7i3.708.
62. 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. doi: 10.4103/0973-029X.131932.
63. Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. Neuro Oncol 2016; 18(5):624–38. doi: 10.1093/neuonc/nov200.
64. Nutakki K, Hingtgen CM, Monahan P, Varni JW, Swigonski NL. Development of the adult PedsQL™ neurofibromatosis type 1 module: initial feasibility, reliability and validity. Health Qual Life Outcomes 2013; 11(21). doi: 10.1186/1477-7525-11-21.
65. Well L, Careddu A, Stark M, Farschtschi S, Bannas P, Adam G et al. Phenotyping spinal abnormalities in patients with Neurofibromatosis type 1 using whole-body MRI. Sci Rep 2021; 11(1):16889. doi: 10.1038/s41598-021-96310-x.
66. 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.

67. Vranceanu A-M, Merker VL, Park E, Plotkin SR. Quality of life among adult patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and schwannomatosis: a systematic review of the literature. *J Neurooncol* 2013; 114(3):257–62. doi: 10.1007/s11060-013-1195-2.
68. Fjermestad KW, Nyhus L, Kanavin ØJ, Heiberg A, Hoxmark LB. Health Survey of Adults with Neurofibromatosis 1 Compared to Population Study Controls. *J Genet Couns* 2018; 27(5):1102–10. doi: 10.1007/s10897-018-0229-5.
69. 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.
70. 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.
71. Wang DL, Smith KB, Esparza S, Leigh FA, Muzikansky A, Park ER et al. Emotional functioning of patients with neurofibromatosis tumor suppressor syndrome. *Genet Med* 2012; 14(12):977–82. doi: 10.1038/gim.2012.85.
72. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Leplège A. Visibility of neurofibromatosis 1 and psychiatric morbidity. *Arch Dermatol* 2003; 139(1):103–4. doi: 10.1001/archderm.139.1.103.
73. Zöller ME, Rembeck B. A psychiatric 12-year follow-up of adult patients with neurofibromatosis type 1. *J Psychiatr Res* 1999; 33(1):63–8. doi: 10.1016/s0022-3956(98)00052-1.
74. Doser K, Andersen EW, Kenborg L, Dalton SO, Jepsen JRM, Krøyer A et al. Clinical characteristics and quality of life, depression, and anxiety in adults with neurofibromatosis type 1: A nationwide study. *Am J Med Genet A* 2020; 182(7):1704–15. doi: 10.1002/ajmg.a.61627.
75. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289(23):3095–105. doi: 10.1001/jama.289.23.3095.
76. 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.
77. AstraZeneca. Fachinformation Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln. Stand: Oktober 2025; 2025.
78. 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.

79. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics* 2019; 143(5). doi: 10.1542/peds.2019-0660.
80. Hu X, Bogari M, Tan A, Gao X, Gao Y, Chen H et al. Initial Exploration on Temporal Branch of Facial Nerve Function Preservation in Plexiform Neurofibroma Resection. *J Craniofac Surg* 2016; 27(6):1589–92. doi: 10.1097/SCS.0000000000002842.
81. 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.
82. Wise JB, Cryer JE, Belasco JB, Jacobs I, Elden L. Management of head and neck plexiform neurofibromas in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 131(8):712–8. doi: 10.1001/archotol.131.8.712.
83. Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE, Westphal M, Schuhmann M, Mautner V-F. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genet Med* 2013; 15(9):691–7. doi: 10.1038/gim.2013.30.
84. Canavese F, Krajbich JI. Resection of plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Orthop* 2011; 31(3):303–11. doi: 10.1097/BPO.0b013e31820cad77.
85. Dogra BB, Rana KS. Facial plexiform neurofibromatosis: A surgical challenge. *Indian Dermatol Online J* 2013; 4(3):195–8. doi: 10.4103/2229-5178.115515.
86. Yohay KH, Newton HB. Overview of Plexiform Neurofibromas in NF1; 2020. Verfügbar unter: <https://www.onclive.com/view/overview-of-plexiform-neurofibromas-in-nf1>, aufgerufen am 06.10.2025.
87. Kitano D, Osaki T, Nakasone M, Nomura T, Hashikawa K, Terashi H. Two cases of debulking surgery for lower limb diffuse plexiform neurofibroma with transcatheter arterial embolisation. *Int J Surg Case Rep* 2019; 55:132–5. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.01.018.
88. Kolker S, Wunder JS, Roche-Nagle G. Hybrid resection of a giant thigh plexiform neurofibroma. *Int J Surg Case Rep* 2015; 8:1–4. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.01.015.
89. Mautner VF, Hartmann M, Kluwe L, Friedrich RE, Fünsterer C. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology* 2006; 48:160–5. doi: 10.1007/s00234-005-0033-4.
90. 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.
91. Copley-Merriman C, Yang X, Juniper M, Amin S, Yoo HK, Sen SS. Natural History and Disease Burden of Neurofibromatosis Type 1 with Plexiform Neurofibromas: A Systematic Literature Review. *Adolesc Health Med Ther* 2021; 12:55–66. doi: 10.2147/AHMT.S303456.

92. Evans DGR, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002; 39(5):311–4. doi: 10.1136/jmg.39.5.311.
93. Weiss B, Widemann BC, Wolters P, Dombi E, Vinks A, Cantor A et al. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. *Neuro Oncol* 2015; 17(4):596–603. doi: 10.1093/neuonc/nou235.
94. Widemann BC, Babovic-Vuksanovic D, Dombi E, Wolters PL, Goldman S, Martin S et al. Phase II trial of pirfenidone in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(9):1598–602. doi: 10.1002/pbc.25041.
95. Widemann BC, Dombi E, Gillespie A, Wolters PL, Belasco J, Goldman S 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 Oncol* 2014; 16(5):707–18. doi: 10.1093/neuonc/nou004.
96. Zehou O, Ferkal S, Brugieres P, Barbarot S, Bastuji-Garin S, Combemale P et al. Absence of Efficacy of Everolimus in Neurofibromatosis 1-Related Plexiform Neurofibromas: Results from a Phase 2a Trial. *J Invest Dermatol* 2019; 139(3):718–20. doi: 10.1016/j.jid.2018.09.016.
97. Moertel CL, Hirbe AC, Shuhaiber HH, Bielamowicz K, Sidhu A, Viskochil D et al. ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma. *J Clin Oncol* 2025; 43(6):716–29. doi: 10.1200/JCO.24.01034.
98. Chen AP, Coyne GO, Wolters PL, Martin S, Farschtschi S, Blanco I et al. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2025; 405(10496):2217–30. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00986-9.
99. Lee T-SJ, Chopra M, Kim RH, Parkin PC, Barnett-Tapia C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(1):292. doi: 10.1186/s13023-023-02911-2.
100. Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppävirta J, Pöyhönen M, Peltonen S, Peltonen J. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med* 2018; 20(9):1082–6. doi: 10.1038/gim.2017.215.
101. Bata BM, Hodge DO, Mohney BG. Neurofibromatosis Type 1: A Population-Based Study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2019; 56(4):243–7. doi: 10.3928/01913913-20190321-02.
102. Alexion Pharma Germany GmbH. Excel-Datei zur Berechnung der Anzahl Patienten in der Zielpopulation; 2025.

103. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Selumetinib (Koselugo®). Modul 3A. Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1. Stand: 30.06.2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6798/2023\\_06\\_30\\_Modul3A\\_Selumetinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6798/2023_06_30_Modul3A_Selumetinib.pdf), aufgerufen am 06.10.2025.
104. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1)). Vom 21. Dezember 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6346/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Selumetinib\\_D-959\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6346/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_BAnz.pdf), aufgerufen am 06.10.2025.
105. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre: 12411-0005; 2025. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online>, aufgerufen am 11.10.2025.
106. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. Am J Hum Genet 2001; 68(5):1110–8. doi: 10.1086/320121.
107. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. Arch Dermatol 2005; 141(1):71–4. doi: 10.1001/archderm.141.1.71.
108. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2024 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 26. März 2025; 2025. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf), aufgerufen am 02.10.2025.
109. Statistisches Bundesamt. Code: 12411-0001. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag; 2025. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/table/12411-0001/>, aufgerufen am 02.10.2025.
110. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-297: Selumetinib zur Behandlung der Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibromen; 2024.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Selumetinib	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	kontinuierlich, 2x täglich	365	1	365
Best-Supportive-Care	wie oben	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Best-Supportive-Care	wie oben	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Laut Fachinformation von Selumetinib beträgt die empfohlene Dosis 25 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF), zweimal täglich oral eingenommen (alle 12 Stunden) [1]. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression der plexiformen Neurofibrome oder einer inakzeptablen Toxizität. Da in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wurde gemäß Spruchpraxis des G-BA als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen [2].

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Die Therapiekosten für Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Dies entspricht der diesbezüglichen Spruchpraxis des G-BA [3, 4].

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Selumetinib	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	365	45 mg (1 HK à 25 mg + 2 HK à 10 mg) bis 50 mg (2 HK à 25 mg), jeweils 2x täglich <sup>a</sup>	32.850 mg (730 HK à 25mg + 1.460 HK à 10 mg) bis 36.500 mg (1.460 HK à 25mg)
Best-Supportive-Care	wie oben	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Best-Supportive-Care	wie oben	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
a: Die Herleitung der für die Berechnung des Verbrauchs herangezogenen KOF findet sich in den Ausführungen unter dieser Tabelle.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Laut Fachinformation von Selumetinib beträgt die empfohlene Dosis 25 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF), zweimal täglich oral eingenommen (alle 12 Stunden) [1]. Die Dosierung wird auf den einzelnen Patienten basierend auf der KOF individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 5 mg- oder 10 mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet. Es können unterschiedliche Stärken der Selumetinib-Kapseln kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen [1].

Die empfohlene Dosierung in Abhängigkeit der KOF ist Tabelle 3-10 zu entnehmen.

Tabelle 3-10: Empfohlene Dosis basierend auf der Körperoberfläche

Körperoberfläche <sup>a</sup>	Empfohlene Dosis
0,55-0,69 m <sup>2</sup>	20 mg am Morgen und 10 mg am Abend
0,70-0,89 m <sup>2</sup>	20 mg zweimal täglich
0,90-1,09 m <sup>2</sup>	25 mg zweimal täglich
1,10-1,29 m <sup>2</sup>	30 mg zweimal täglich
1,30-1,49 m <sup>2</sup>	35 mg zweimal täglich
1,50-1,69 m <sup>2</sup>	40 mg zweimal täglich
1,70-1,89 m <sup>2</sup>	45 mg zweimal täglich
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	50 mg zweimal täglich

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
a: Die empfohlene Dosis für Patienten mit einer Körperoberfläche von weniger als 0,55 m<sup>2</sup> wurde nicht ermittelt.  
Quelle: [1]

Die Verbrauchsberechnung von Selumetinib im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet erfolgt zum einen basierend auf Daten zu Körpergröße und -gewicht (mittleres Körpermengewicht und mittlere Körpergröße) der in die pivotale Studie **KOMET** eingeschlossenen Patienten [5]. Zum anderen erfolgte die Berechnung auf Basis von Mikrozensusdaten zu Körpergröße und -gewicht (Standardpatient) für die erwachsene Bevölkerung in Deutschland.

Die Ermittlung des Verbrauchs von Selumetinib basierend auf der KOF eines Standardpatienten gemäß Mikrozensus ist aus Sicht von Alexion nur näherungsweise geeignet. Bei der Erhebung der Mikrozensusdaten werden Durchschnittswerte der Körpermaße einer repräsentativen Stichprobe der deutschen Gesamtbevölkerung bestimmt. Allerdings sind Patienten mit NF1 zu einem hohen Anteil kleinwüchsige [6] und weisen somit gegenüber der Allgemeinbevölkerung unterdurchschnittliche Körpergrößen und -gewichte auf. Entsprechend führt die Berechnung des Verbrauchs von Selumetinib basierend auf Daten des Mikrozensus zu einer möglichen systematischen Überschätzung. Um dieser möglichen Überschätzung zu begegnen, wird zusätzlich der Verbrauch basierend auf der KOF, welche aus dem mittleren Körpermengewicht und der mittleren Körpergröße der in die Studie **KOMET** eingeschlossenen Patienten resultiert, berechnet.

Zur Ermittlung der KOF wurde die Formel von Du Bois verwendet [7]:

$$(\text{Körperoberfläche (in m}^2\text{)} = 0,007184 \times \text{Körpergröße (in cm}})^{0,725} \times \text{Körpermengewicht (in kg}})^{0,425}$$

#### Verbrauchsberechnung basierend auf Mikrozensusdaten (Standardpatient)

Die Verteilung von Körpergröße und Körpermengewicht der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland gemäß Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes [8] ist in Tabelle 3-11 dargestellt.

Tabelle 3-11: Körpergröße und Körpergewicht der erwachsenen Bevölkerung nach Altersgruppen

Altersklasse (von ... bis unter ... Jahren)	Körpergröße (cm)	Körpergewicht (kg)
18 bis 20	175,2	70,8
20 bis 25	174,8	72,7
25 bis 30	174,2	75,2
30 bis 35	174,3	77,6
35 bis 40	174,4	78,3
40 bis 45	174,3	79,3
45 bis 50	173,9	80,7
50 bis 55	174,0	80,7
55 bis 60	173,5	80,6
60 bis 65	172,1	79,8
65 bis 70	170,8	78,7
70 bis 75	169,8	77,9
75 und mehr	167,9	73,7
<b>Mittelwert</b>	<b>173,0</b>	<b>77,4</b>

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
Quelle: [8]

Ausgehend von der bei der erwachsenen Bevölkerung mittleren Körpergröße (173,0 cm) und dem mittleren Körpergewicht (77,4 kg) ergibt sich mit der Formel von Du Bois eine KOF in Höhe von 1,91 m<sup>2</sup>. Für diese KOF ergibt sich gemäß Fachinformation (siehe Tabelle 3-10) eine empfohlene Dosis von 50 mg zweimal täglich, was einer Tagesdosis von 100 mg entspricht. Die Einnahme erfolgt oral in Form von 2 Hartkapseln à 25 mg jeweils morgens und abends.

#### Verbrauchsberechnung basierend auf Daten von Patienten der Zulassungsstudie KOMET

Das mittlere Körpergewicht der in die Studie **KOMET** eingeschlossenen Patienten beträgt 165 cm, das mittlere Körpergewicht 66 kg [5]. Mit der Formel von Du Bois beträgt die zugehörige KOF 1,73 m<sup>2</sup>. Für diese KOF ergibt sich gemäß Fachinformation (siehe Tabelle 3-10) eine empfohlene Dosis von 45 mg zweimal täglich, was einer Tagesdosis von 90 mg entspricht [1]. Die Einnahme erfolgt oral in Form von 1 Hartkapsel à 25 mg und 2 Hartkapseln à 10 mg jeweils morgens und abends.

In der Gesamtsicht ergibt sich aus den beiden oben beschriebenen Verbrauchsberechnungen eine Spanne von 45 mg bis 50 mg, jeweils zweimal täglich, was einer Tagesdosis von 90 mg bzw. 100 mg entspricht. Bei 365 Tagen pro Jahr ergibt dies einen Jahresverbrauch in Höhe von 32.850 mg bzw. 36.500 mg. Durch die Darstellung der Spanne wird eine mögliche systematische Überschätzung des Mikrozensus-basierten Verbrauchs von Selumetinib mit Hilfe der zusätzlichen Berechnung des Verbrauchs auf Basis der Daten des Standardpatienten aus der **KOMET**-Studie adressiert.

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Selumetinib	KOSELUGO 10 mg Hartkapseln 60 Stück PZN: 17261710 AVP: 5.338,22 €	5.336,45 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,00 € <sup>b</sup> ]
	KOSELUGO 25 mg Hartkapseln 60 Stück PZN: 17261727 AVP: 13.329,94 €	13.328,17 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,00 € <sup>b</sup> ]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V b: Summe der Herstellerabschläge nach § 130a SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Apothekenverkaufspreisen und gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten wurden der Lauer-Taxe (Stand 01.08.2025) [9] entnommen.

Die Therapiekosten für Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Dies entspricht der diesbezüglichen Spruchpraxis des G-BA [3, 4].

In Tabelle 3-13 werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Selumetinib unter Berücksichtigung des erwarteten Verbrauchs an Packungen zu 10 mg und Packungen zu 25 mg dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Durchschnittsverbrauch an Hartkapseln für eine Therapiedauer von 365 Tagen (Jahresverbrauch in Hartkapseln) dividiert durch die Stückzahl (60 Hartkapseln) pro Packung Selumetinib (siehe hierzu [10]).

Tabelle 3-13: Jahresdurchschnittsverbrauch an Packungen und zugehörige Kosten

Selumetinib-Dosis	Anzahl HK pro Tag		Anzahl HK pro Jahr		Benötigte Packungen (60 HK je Packung) pro Jahr		GKV-relevante Arzneimittelkosten pro Jahr		
	10 mg-HK	25 mg-HK	10 mg-HK	25 mg-HK	10 mg-HK	25 mg-HK	10 mg-HK	25 mg-HK	Summe
45 mg, 2x täglich	4	2	1.460	730	24,33	12,17	129.853,62 €	162.159,40 €	292.013,02 €
50 mg, 2x täglich	0	4	0	1.460	0,00	24,33	0,00 €	324.318,80 €	324.318,80 €

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
Die Dezimalstellen wurden gerundet angegeben. Die Berechnungen erfolgten mit den exakten Werten.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Selumetinib	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	-	-	-
Best-Supportive-Care	wie oben	-	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Best-Supportive-Care	wie oben	-	-	-
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

Gemäß G-BA-Vorgaben sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Laut Fachinformation von Selumetinib [1] fallen keine zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV gemäß dieser Definition an.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an	-
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Angaben entfallen entsprechend der oben genannten Begründung.

*Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>			
Selumetinib	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	-	-
Best-Supportive-Care	wie oben	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
Best-Supportive-Care	wie oben	-	-
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenfassung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Selumetinib	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	292.013,02 € - 324.318,80 €	-	-	292.013,02 € - 324.318,80 €
Best-Supportive-Care	wie oben	patienten-individuell unterschiedlich	-	-	patienten-individuell unterschiedlich
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Best-Supportive-Care	wie oben	patienten-individuell unterschiedlich	-	-	patienten-individuell unterschiedlich
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde in einer Excel-Datei in Modul 5 [10] hinterlegt.

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsbereichs, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambularem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Daten zu den Versorgungsanteilen von Selumetinib im vorliegend betrachteten Anwendungsbereich in der GKV-Zielpopulation liegen nicht vor. Der Versorgungsanteil von Selumetinib wird daher anhand der folgenden Kriterien abgeschätzt:

- Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib
- Aktuelle Versorgungssituation der Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib
- Anteile der Patienten mit Kontraindikation

### **Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib**

Die Anzahl der Erwachsenen Patienten in der GKV im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet wurde auf 2.472 bis 6.981 Patienten jährlich geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.5). Grundsätzlich kommen diese 2.472 bis 6.981 Patienten für eine Behandlung mit Selumetinib infrage.

### **Aktuelle Versorgungssituation der Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib**

Die chirurgische Resektion war bis zuletzt die einzige Option zur Reduzierung des Volumens der PN. Ziel dieser Reduzierung des Volumens ist hierbei die Erleichterung der durch die PN ausgelösten Symptome wie Schmerz, Entstellung und Einschränkungen der körperlichen Funktion. Für Patienten im vorliegend betrachteten Anwendungsgebiet von Selumetinib kann eine vollständige Resektion der PN allerdings nicht durchgeführt werden. Für diese Patienten bleibt lediglich die Option einer Teilresektion des Tumors zur vorübergehenden Symptomlinderung, welche jedoch ebenfalls nicht bei allen PN möglich ist. Neben der Teilresektion des PN beschränkt sich die Behandlung von Patienten mit PN bei NF1 auf weitere individuelle Maßnahmen zur unterstützenden Behandlung, welche eine Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten sollen.

Derzeit gibt es neben Selumetinib seit Juli 2025 mit Mirdametinib eine weitere von der Europäischen Kommission zugelassene medikamentöse Therapiealternative für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Patienten mit NF1 [11]. Jedoch ist Mirdametinib im deutschen Markt erst seit dem 01.10.2025 verfügbar und entsprechend nicht im Versorgungsalltag etabliert. Zudem ist Mirdametinib nicht in Leitlinien oder Konsensuspapieren erwähnt.

### **Anteile der Patienten mit Kontraindikation**

Laut Fachinformation [1] ist Selumetinib nur bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile der Selumetinib-Hartkapseln und bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert. Selumetinib sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind, die Kapsel im Ganzen zu schlucken. Es wird davon ausgegangen, dass nur eine geringe Anzahl an Patienten aufgrund dieser Einschränkung für eine Behandlung mit Selumetinib nicht geeignet ist. Daher wird der Anteil der Patienten mit Kontraindikationen gegen Selumetinib insgesamt als gering und vernachlässigbar eingeschätzt.

## Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Selumetinib erfolgt überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich.

### Fazit zu den Versorgungsanteilen

Das vorliegend betrachtete Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Erwachsenen mit NF1. Selumetinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Aufgrund ihrer Seltenheit schränken mögliche Kontraindikationen die Versorgung der Patienten nicht relevant ein. Eine Behandlung mit Selumetinib kommt somit prinzipiell für alle Patienten infrage, welche in das Anwendungsgebiet von Selumetinib fallen.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Zum jetzigen Zeitpunkt können keine validen Angaben über die Versorgungsanteile von Selumetinib in der Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Erwachsenen mit NF1 getroffen werden. Dennoch ist davon auszugehen, dass Selumetinib eine zentrale Rolle im Versorgungsaltag dieser Patienten darstellen wird. Eine Änderung der Jahrestherapiekosten ergibt sich daher aus derzeitiger Sicht nicht.

### 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Sämtliche Quellen in Abschnitt 3.3 wurden gezielt recherchiert.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose ( $\geq 3$  bis < 18 Jahre, Typ 1)). Vom 21. Dezember 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10062/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Selumetinib\\_D-959\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10062/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_TrG.pdf), aufgerufen am 06.10.2025.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose ( $\geq 3$  bis < 18 Jahre, Typ 1)). Vom 21. Dezember 2023; 2023. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6346/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Selumetinib\\_D-959\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6346/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_BAnz.pdf), aufgerufen am 06.10.2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ab 2 bis  $\leq 5$  Jahre (heterozygot bzgl. F508del- und MFMutation)). Vom 16. Mai 2024; 2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10503/2024-05-16\\_AM-RL-XII\\_Ivacaftor\\_Tezacaftor\\_Elexacaftor\\_D-985\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10503/2024-05-16_AM-RL-XII_Ivacaftor_Tezacaftor_Elexacaftor_D-985_TrG.pdf), aufgerufen am 06.10.2025.
5. AstraZeneca. Clinical Study Report (DCO2 Primary Analysis): 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): Selumetinib - D134BC00001; 2024.

6. Rangel MA, Vila Real M, Santos F, Leite AL, Campos RA. Endocrine disorders in children with neurofibromatosis type 1: What to look for? Nascer e Crescer - Birth and Growth Medical Journal 2022; 31(4):354–63. doi: 10.25753/BirthGrowthMJ.v31.i4.25986.
7. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Nutrition 1989; 5(5):303-11; discussion 312-3.
8. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Stand 8. August 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevante-Verhalten/Tabellen/liste-körpermasse.html#104708>, aufgerufen am 11.10.2025.
9. LAUER-FISCHER GmbH. LAUER-TAXE® Online 4.0. Preis-Info. Stand: 01.08.2025; 2025.
10. Alexion Pharma Germany GmbH. Excel-Datei zur Berechnung der Jahrestherapiekosten; 2025.
11. SpringWorks Therapeutics Ireland Limited. Fachinformation Ezmekly 1 mg / -2 mg Hartkapseln. Stand: Juli 2025; 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, aufgerufen am 29.09.2025.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Selumetinib entnommen [1]:

#### Dosierung und Art der Anwendung (gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation)

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

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

#### **Dosierung**

Die empfohlene Dosis Selumetinib beträgt 25 mg/m<sup>2</sup> KOF, zweimal täglich oral eingenommen (alle 12 Stunden).

Die Dosierung wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten auf den einzelnen Patienten, basierend auf der KOF (mg/m<sup>2</sup>) individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 5 mg- oder 10 mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet. Es können unterschiedliche Stärken der Selumetinib-Kapseln kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen (siehe Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Empfohlene Dosis basierend auf der KOF

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

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
a: Die empfohlene Dosis für Patienten mit einer KOF von weniger als 0,55 m<sup>2</sup> wurde nicht ermittelt.

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

#### *Versäumte Dosis*

Wenn die Einnahme einer Selumetinib-Dosis versäumt wurde, sollte sie nur dann genommen werden, wenn der Zeitraum bis zur nächsten geplanten Dosis mehr als sechs Stunden beträgt.

#### *Erbrechen*

Falls nach der Einnahme von Selumetinib Erbrechen auftritt, ist keine zusätzliche Dosis einzunehmen. Der Patient sollte mit der nächsten geplanten Dosis fortfahren.

#### *Dosisanpassungen*

Eine Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Selumetinib-Therapie könnten je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein.

Empfohlene Dosisreduktionen sind in Tabelle 3-19 aufgeführt und erfordern möglicherweise die Teilung der Tagesdosis in zwei Gaben unterschiedlicher Stärke oder die Gabe des Arzneimittels als einmal tägliche Dosis.

Tabelle 3-19: Empfohlene Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen

KOF	Anfangsdosis Selumetinib <sup>a</sup> (mg/zweimal täglich)	Erste Dosisreduktion (mg/Dosis)		Zweite Dosisreduktion (mg/Dosis) <sup>b</sup>	
		morgens	abends	morgens	abends
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	20 mg am Morgen und 10 mg am Abend	10	10	10 mg einmal täglich	
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	50	35	35	25	25

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
a: Basierend auf der KOF, wie in Tabelle 3-18.  
b: Behandlung dauerhaft absetzen bei Patienten, die Selumetinib nach zwei Dosisreduzierungen nicht vertragen.

Dosisanpassungen für die Behandlung von Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel stehen, sind in Tabelle 3-20 dargestellt.

Tabelle 3-20: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

CTCAE-Grad	Empfohlene Dosisanpassung
<b>Grad 1 oder 2</b> (tolerierbar – kann mit unterstützender Behandlung kontrolliert werden)	Fortsetzung der Therapie und Überwachung wie klinisch indiziert
<b>Grad 2</b> (nicht tolerierbar – kann nicht mit unterstützender Behandlung kontrolliert werden) oder <b>Grad 3</b>	Unterbrechung der Behandlung bis zur Toxizität Grad 0 oder 1 und Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie (siehe Tabelle 3-19)
<b>Grad 4</b>	Unterbrechung der Behandlung bis zur Toxizität Grad 0 oder 1, Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie (siehe Tabelle 3-19). Erwägung eines Therapieabbruchs
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

#### *Empfehlung zur Dosisanpassung bei Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)*

In Fällen einer asymptatischen Reduktion der LVEF von ≥ 10 Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert und unterhalb der institutionellen Untergrenze des Normbereichs (engl. Lower Level of Normal, LLN) sollte die Behandlung mit Selumetinib bis zum Abklingen unterbrochen werden. Nach dem Abklingen sollte bei Wiederaufnahme der Therapie die Selumetinib-Dosis um eine Stufe reduziert werden (siehe Tabelle 3-19).

Bei Patienten, die eine symptomatische LVEF-Reduktion oder eine LVEF-Reduktion vom Grad 3 oder Grad 4 entwickelt haben, sollte Selumetinib abgesetzt und ein sofortiges kardiologisches Konsil einberufen werden.

#### *Empfehlung zur Dosisanpassung bei okulären Toxizitäten*

Eine Behandlung mit Selumetinib sollte bei Patienten mit einer diagnostizierten retinalen Pigmentepithelablösung (engl. Retinal Pigment Epithelial Detachment, RPED) oder einer zentral-serösen Retinopathie (engl. Central Serous Retinopathy, CSR) mit reduzierter Sehschärfe bis zum Abklingen der Symptome unterbrochen werden. Die Selumetinib-Dosis ist bei Wiederaufnahme der Therapie um eine Dosisstufe zu reduzieren (siehe Tabelle 3-19). Bei Patienten mit einer diagnostizierten RPED oder CSR ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle drei Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Bei Patienten mit einem retinalen Venenverschluss (engl. Retinal Vein Occlusion, RVO) sollte eine Behandlung mit Selumetinib dauerhaft abgesetzt werden.

#### *Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit Cytochrom (CYP)3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren wird nicht empfohlen und es sollten alternative Wirkstoffe in Betracht gezogen werden. Wenn ein starker oder mäßiger CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, wird eine Dosisreduzierung von Selumetinib wie folgt empfohlen:

- Wenn ein Patient aktuell 25 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich einnimmt, sollte die Dosis auf 20 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich reduziert werden.
- Wenn ein Patient aktuell 20 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich einnimmt, sollte die Dosis auf 15 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich reduziert werden (siehe Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosis zum Erreichen eines Dosierungs niveaus von 20 mg/m<sup>2</sup> oder 15 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich

KOF	20 mg/m <sup>2</sup> zweimal täglich (mg/Dosis)		15 mg/m <sup>2</sup> zweimal täglich (mg/Dosis)	
	morgens	abends	morgens	abends
0,55 – 0,69 m <sup>2</sup>	10	10	10 mg einmal täglich	
0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>	20	20	20	10
1,10 – 1,29 m <sup>2</sup>	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>	30	25	25	20
1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>	35	30	25	25
1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>	35	35	30	25
≥ 1,90 m <sup>2</sup>	40	40	30	30

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

## **Spezielle Patientengruppen**

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Basierend auf klinischen Prüfungen wird bei Patienten mit einer leichten, mäßigen oder schweren Einschränkung der Nierenfunktion oder Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (engl. End Stage Renal Disease, ESRD) keine Dosisanpassung empfohlen.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Basierend auf klinischen Prüfungen wird bei Patienten mit einer leichten Einschränkung der Leberfunktion keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Leberfunktion muss die Anfangsdosis von Selumetinib auf  $20 \text{ mg/m}^2 \text{ KOF}$  zweimal täglich reduziert werden (siehe Tabelle 3-21). Selumetinib ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert.

### *Ethnische Abstammung*

Eine erhöhte systemische Exposition wurde bei erwachsenen asiatischen Probanden beobachtet. Es gibt jedoch nach Korrektur erhebliche Überlappungen mit westlichen Probanden im Hinblick auf das Körpergewicht. Es werden keine spezifischen Anpassungen der Anfangsdosis bei asiatischen pädiatrischen Patienten empfohlen, jedoch sollten diese Patienten engmaschig auf UE überwacht werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Selumetinib bei Kindern unter drei Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### *Ältere Patienten*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Selumetinib bei Erwachsenen über 65 Jahren mit NF1-PN ist nicht erwiesen. Es liegen derzeit für NF1-PN-Patienten ab 65 Jahren keine Daten vor.

### *Art der Anwendung*

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

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

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

**Gegenanzeigen (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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

**Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*****Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)***

LVEF-Reduktionen wurden sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patienten berichtet. Eine geringe Anzahl schwerwiegender Fälle einer LVEF-Reduktion im Zusammenhang mit Selumetinib wurde bei pädiatrischen Patienten gemeldet, die an einem Expanded-Access-Programm teilnahmen.

Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Funktion in der Anamnese oder einer bei Studienbeginn unterhalb des institutionellen LLN liegenden LVEF wurden nicht untersucht. Um Ausgangswerte zu ermitteln, sollte die LVEF vor Beginn der Behandlung mittels Echokardiogramm bestimmt werden. Vor der Behandlung mit Selumetinib sollten die Patienten eine Ejektionsfraktion oberhalb des institutionellen LLN haben.

Die LVEF sollte während der Behandlung in ca. drei-monatlichen Intervallen oder häufiger, falls klinisch angezeigt, bestimmt werden. Eine Reduktion der LVEF kann mittels Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Behandlungsabbruch gehandhabt werden.

***Okuläre Toxizität***

Patienten sollten angewiesen werden, alle neu auftretenden Sehstörungen zu melden. Verschwommenes Sehen wurde als Nebenwirkung bei Patienten berichtet, die Selumetinib erhielten. Es wurden einzelne Fälle von RPED, CSR und RVO bei erwachsenen Patienten mit multiplen Tumorarten beobachtet, die eine Behandlung mit Selumetinib als Monotherapie und in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Krebserkrankungen erhielten, sowie bei einem einzelnen pädiatrischen Patienten mit pilozystischem Astrozytom unter einer Monotherapie mit Selumetinib.

Im Einklang mit der klinischen Praxis wird eine augenärztliche Untersuchung vor Behandlungsbeginn und zu jedem Zeitpunkt, an dem ein Patient von neu aufgetretenen Sehstörungen berichtet, empfohlen. Bei Patienten mit einem diagnostizierten RPED oder CSR ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle drei Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Falls RPED oder CSR diagnostiziert wurden und die Sehschärfe beeinträchtigt ist, sollte die Behandlung mit Selumetinib zunächst unterbrochen und die Dosis, wenn die Therapie fortgesetzt wird, reduziert werden. Bei Patienten mit einem diagnostizierten RVO sollte die Behandlung mit Selumetinib dauerhaft abgesetzt werden.

***Anomalien der Laborwerte der Leber***

Unter Selumetinib können Anomalien der Laborwerte der Leber, insbesondere Aspartataminotransferase (AST)- und Alaninaminotransferase (ALT)-Erhöhungen, auftreten.

Die Leberlaborwerte sollten vor Beginn der Selumetinib-Behandlung und während der ersten sechs Behandlungsmonate mindestens einmal pro Monat und danach nach klinischem Bedarf überwacht werden. Bei Anomalien der Laborwerte der Leber sollte eine Dosisunterbrechung oder -reduktion erfolgen oder die Behandlung sollte abgebrochen werden (siehe Tabelle 3-19).

### ***Haut- und subkutane Erkrankungen***

Hautausschlag (einschließlich makulopapulöser Hautausschlag und akneähnlicher Hautausschlag), Paronychie und Haarveränderungen wurden in der pivotalen klinischen Studie sehr häufig berichtet. Trockene Haut, Veränderungen der Haarfarbe, Paronychie und makulopapulöser Hautausschlag wurden häufiger bei jüngeren Kindern (im Alter von drei bis elf Jahren) und akneähnlicher Hautausschlag häufiger bei post-pubertären Kindern (im Alter von zwölf bis 16 Jahren) beobachtet.

### ***Vitamin E-Ergänzung***

Die Patienten sollten angewiesen werden, keine zusätzlichen Vitamin-E-Präparate einzunehmen. Selumetinib 10 mg Kapseln enthalten 32 mg Vitamin E in Form des sonstigen Bestandteils Tocofersolan (TPGS). Selumetinib 25 mg Kapseln enthalten 36 mg Vitamin E in Form von TPGS. Hohe Dosierungen von Vitamin E können das Risiko von Blutungen bei Patienten erhöhen, die gleichzeitig Antikoagulanzien oder Thrombozytenaggregationshemmer nehmen (z. B. Warfarin oder Acetylsalicylsäure). Untersuchungen der Blutgerinnung, einschließlich International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombinzeit, sollten häufiger durchgeführt werden, um die Notwendigkeit von Dosisanpassungen der Antikoagulanzien oder Thrombozytenaggregationshemmer rechtzeitig festzustellen.

### ***Erstickungsgefahr***

Selumetinib ist als Kapsel erhältlich, die im Ganzen geschluckt werden muss. Bei einigen Patienten, insbesondere bei Kindern < sechs Jahren, kann aus entwicklungsbedingten, anatomischen oder psychologischen Gründen die Gefahr bestehen, sich an einer Kapsel zu verschlucken. Daher sollte Selumetinib nicht bei Patienten angewendet werden, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind, die Kapsel im Ganzen zu schlucken.

### ***Frauen im gebärfähigen Alter***

Selumetinib wird für Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen (gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation)**

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei gesunden Erwachsenen durchgeführt (Alter  $\geq$  18 Jahre).

### ***Wirkstoffe, die die Plasmakonzentrationen von Selumetinib erhöhen könnten***

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors (200 mg Itraconazol zweimal täglich über vier Tage) erhöhte bei gesunden erwachsenen Probanden die  $C_{max}$  von Selumetinib um 19 % (90 %-Konfidenzintervall (KI): [4; 35]) und die Area Under the Curve (AUC) um 49 % (90 %-KI: [40; 59]).

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP2C19-/moderaten CYP3A4-Inhibitors (200 mg Fluconazol einmal täglich über vier Tage) erhöhte bei gesunden erwachsenen Probanden die  $C_{max}$  von Selumetinib um 26 % (90 %-KI: [10; 43]) bzw. die AUC um 53 % (90 %-KI: [44; 63]).

Die gleichzeitige Anwendung von Erythromycin (moderater CYP3A4-Inhibitor) oder Fluoxetin (ein starker CYP2C19/CYP2D6-Inhibitor) erhöht voraussichtlich die AUC von Selumetinib um ~30 % bis 40 % und die  $C_{max}$  um ~20 %.

Eine gleichzeitige Anwendung mit starken Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Clarithromycin, Grapefruitsaft, orales Ketoconazol) oder CYP2C19 (z. B. Ticlopidin) sollte vermieden werden. Eine gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln mit moderaten Inhibitoren von CYP3A4 (z. B. Erythromycin und Fluconazol) und CYP2C19 (z. B. Omeprazol) sollte ebenfalls vermieden werden.

Wenn die zeitgleiche Anwendung unvermeidbar ist, sollten die Patienten sorgfältig auf UE überwacht und die Selumetinib-Dosis reduziert werden (siehe Tabelle 3-21).

#### ***Wirkstoffe, die die Plasmakonzentrationen von Selumetinib senken können***

Eine gleichzeitige Anwendung mit einem starken CYP3A4-Induktor (600 mg Rifampicin täglich über acht Tage) senkte die  $C_{max}$  von Selumetinib um -26 % (90 %-KI: [-17; -34]) und die AUC um -51 % (90 %-KI: [-47; -54]).

Eine gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut) oder moderater CYP3A4-Induktoren mit Selumetinib sollte vermieden werden.

#### ***Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Selumetinib verändert werden können***

In vitro ist Selumetinib ein Inhibitor von Organic Anion Transporters 3 (OAT3). Das Potenzial für einen klinisch relevanten Effekt auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Substraten von OAT3 (z. B. Methotrexat und Furosemid) kann nicht ausgeschlossen werden.

TPGS ist in vitro ein P-gp-Inhibitor und es kann nicht ausgeschlossen werden, dass es zu klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen mit Substraten von P-gp (z. B. Digoxin oder Fexofenadin) kommen kann.

Der Effekt von Selumetinib auf die Exposition oraler Kontrazeptiva wurde nicht untersucht. Daher sollte Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, die Anwendung einer zusätzlichen Barrieremethode empfohlen werden.

#### ***Wirkung von magensäurereduzierenden Mitteln auf Selumetinib***

Selumetinib-Kapseln zeigen keine pH-abhängige Auflösung. Selumetinib kann ohne Einschränkungen gleichzeitig mit magensäureverändernden Mitteln (d. h. H2-Rezeptorantagonisten und Protonenpumpenhemmern) angewendet werden, mit Ausnahme von Omeprazol, bei dem es sich um einen CYP2C19-Inhibitor handelt.

## Vitamin E

Selumetinib-Kapseln enthalten Vitamin E in Form des sonstigen Bestandteils TPGS. Aus diesem Grund sollten Patienten auf die Einnahme ergänzender Vitamin-E-Präparate verzichten. Der Gerinnungsstatus sollte bei Patienten, die gleichzeitig Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer nehmen, häufiger untersucht werden.

## Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit (gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation)

### *Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen*

Frauen im gebärfähigen Alter muss geraten werden, während der Therapie mit Selumetinib nicht schwanger zu werden. Es wird empfohlen, dass bei allen Frauen im gebärfähigen Alter vor Behandlungsbeginn ein Schwangerschaftstest durchgeführt wird.

Sowohl männliche als auch weibliche Patienten (mit Fortpflanzungspotenzial) sollten darauf hingewiesen werden, während und noch mindestens eine Woche nach der letzten Einnahme von Selumetinib eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Selumetinib die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva reduzieren kann. Daher sollte Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, eine zusätzliche Barrieremethode empfohlen werden.

### *Schwangerschaft*

Es gibt keine Daten zur Anwendung von Selumetinib bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien haben eine reproduktive Toxizität gezeigt, darunter embryofetalen Tod, strukturelle Defekte und reduziertes fetales Gewicht. Selumetinib wird während der Schwangerschaft und bei nicht verhütenden Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen.

Wenn eine Patientin oder eine Partnerin eines männlichen Patienten, der Selumetinib erhält, schwanger wird, sollte sie auf das potenzielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Selumetinib oder seine Metaboliten in die menschliche Muttermilch überreten. Selumetinib und sein aktiver Metabolit gehen in die Milch laktierender Mäuse über. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund sollte während der Behandlung mit Selumetinib abgestillt werden.

### *Fertilität*

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Selumetinib auf die Fertilität beim Menschen vor. Selumetinib hatte keinen Einfluss auf die Fertilität und Paarungsleistung bei männlichen und weiblichen Mäusen, obgleich eine Reduktion des embryonalen Überlebens bei weiblichen Mäusen beobachtet wurde.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen (gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation)**

Selumetinib kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Während der Behandlung mit Selumetinib wurde über

Fatigue, Asthenie und Sehstörungen berichtet. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

### Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)

#### *Zusammenfassung des Sicherheitsprofils*

Das Sicherheitsprofil der Selumetinib-Monotherapie bei pädiatrischen Patienten mit NF1, die ein inoperables PN haben, wurde nach Auswertung der Daten zur Sicherheit einer kombinierten Population von 74 pädiatrischen Patienten (20 mg/m<sup>2</sup> bis 30 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich) bestimmt. Dieser pädiatrische „Pool“ von Patienten umfasste 50 Patienten in der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1, die zweimal täglich mit Selumetinib 25 mg/m<sup>2</sup> behandelt wurden (pivotaler Datensatz) und 24 Patienten in der SPRINT Phase-I-Studie, die zweimal täglich mit 20 mg/m<sup>2</sup> bis 30 mg/m<sup>2</sup> Selumetinib behandelt wurden (Dosisfindungsstudie). Es gab keine klinisch relevanten Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen der SPRINT Phase-I-Studie und der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1. Die Sicherheit der Selumetinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten wurde an 137 erwachsenen Patienten mit NF1 und inoperablem PN (25 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich, Kapseln) in der KOMET Phase-III-Studie untersucht.

Im pädiatrischen Pool betrug die mediane Gesamtdauer einer Selumetinib-Behandlung bei pädiatrischen Patienten mit NF1, die ein PN haben, 55 Monate (Bereich: < ein bis 97 Monate), 61 % der Patienten erhielten eine Selumetinib-Behandlung über > 48 Monate und 16 % der Patienten über > 72 Monate. Patienten im Alter von > zwei bis elf Jahren (N = 45) hatten eine höhere Inzidenz der folgenden UE im Vergleich zu Patienten im Alter von zwölf bis 18 Jahren (n = 29): Hypoalbuminämie, trockene Haut, Fieber, Veränderungen der Haarfarbe, makulopapulöser Hauthausschlag und Paronychie. Die mediane Gesamtdauer einer Selumetinib-Behandlung bei erwachsenen NF1-PN-Patienten betrug etwa 12 Monate (Bereich: < 1 – 32 Monate). Von diesen Patienten erhielten 50,4 % der Patienten eine Selumetinib-Behandlung über < 12 Monate und die verbleibenden 49,6 % der Patienten erhielten Selumetinib über > 12 Monate.

In dem pädiatrischen Pool (n = 74; 50 Patienten aus dem Datensatz der pivotalen SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 und 24 Patienten aus dem Datensatz der unterstützenden SPRINT Phase-I-Studie) waren die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade (Inzidenz ≥ 45 %) Erbrechen (86 %), Diarröh (81 %), Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut (77 %), Übelkeit (77 %), trockene Haut (65 %), Fieber (61 %), akneähnliche Dermatitis (61 %), asthenische Ereignisse (59 %), Paronychie (57 %), Stomatitis (55 %), Hämoglobin vermindert (54 %), nicht-akneähnliche Hauthausschläge (53 %), Hypoalbuminämie (51 %) und erhöhte AST (51 %). Unterbrechungen und Reduktionen der Dosierung aufgrund von UE wurden bei 82 % bzw. 39 % der Patienten berichtet. Die am häufigsten gemeldeten UE, die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosisreduktion) von Selumetinib führten, waren Erbrechen (32 %), Paronychie (23 %), Übelkeit (19 %), Diarröh (15 %) und Fieber (11 %). Ein dauerhafter Behandlungsabbruch aufgrund von UE wurde bei 12 % der Patienten gemeldet. Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden berichtet: Diarröh (3 %), Anämie (3 %), Fieber (3 %), CPK im Blut erhöht (3 %), erhöhter Kreatininwert im Blut (1 %), peripheres Ödem (1 %) und Erbrechen (1 %).

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten waren die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade (Inzidenz  $\geq 20\%$ ) akneähnliche Hautausschläge (55 %), Erhöhung der CPK im Blut (37 %), Diarröhö (30 %), nicht-akneähnliche Hautausschläge (27 %) und Erbrechen (20 %). Bei insgesamt 25,5 % der Patienten kam es zu Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosisreduktion) von Selumetinib führten. Die UE, die zu einer Dosisanpassung von Selumetinib führte (Inzidenz  $\geq 5\%$ ), war Erhöhung der CPK im Blut (5,8 %). Ein Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen wurde bei 1,5 % der Patienten gemeldet.

Das Sicherheitsprofil wurde außerdem durch einen Pool von Sicherheitsdaten aus 7 klinischen Studien an erwachsenen Patienten mit multiplen Tumorarten ( $N = 347$ ) untermauert, die zweimal täglich 75 bis 100 mg Selumetinib erhielten.

### ***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

Tabelle 3-22 zeigt die Nebenwirkungen, die bei der pädiatrischen und erwachsenen Patientenpopulation mit NF1 und einem inoperablem PN sowie bei erwachsenen Patienten mit multiplen Tumorarten (siehe Fußnote zu Tabelle 3-22) festgestellt wurden. Die Häufigkeit wurde aus den oben definierten Daten des pädiatrischen Datenpools und der erwachsenen Patienten ( $N = 74$  bzw.  $N = 137$ ) ermittelt. Die UE sind gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)-Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) aufgeführt. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), einschließlich Einzelfälle.

Tabelle 3-22: Nebenwirkungen berichtet in den Selumetinib NF1-PN-Studien und in weiteren identifizierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit multiplen Tumorarten

<b>MedDRA-SOC und MedDRA-Begriff</b>	<b>Pädiatrischer Pool<sup>a</sup> (N = 74)</b>		<b>KOMET-Studie<sup>b</sup> (N = 137)</b>	
	<b>Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade)<sup>c</sup></b>	<b>Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher<sup>d</sup></b>	<b>Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE-Grade)<sup>c</sup></b>	<b>Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE-Grades 3 oder höher<sup>e</sup></b>
<b>Augenerkrankungen</b>				
Verschwommenes Sehen <sup>g</sup>	Sehr häufig (15 %)	–	Häufig (4 %)	–
RPED/CSR <sup>h,i</sup>	–	–	Gelegentlich (0,6 %)	–
RVO <sup>h,i</sup>	–	–	Gelegentlich (0,3 %)	–
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				
Dyspnöe <sup>i</sup>	Häufig (8 %)	–	Häufig (3 %)	Häufig (1 %)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>				
Erbrechen <sup>g</sup>	Sehr häufig (86 %)	Häufig (9 %)	Sehr häufig (20 %)	–
Diarröhö <sup>g</sup>	Sehr häufig (81 %)	Sehr häufig (15 %)	Sehr häufig (30 %)	–
Übelkeit <sup>g</sup>	Sehr häufig (77 %)	Häufig (3 %)	Sehr häufig (17 %)	–
Stomatitis <sup>g,i</sup>	Sehr häufig (55 %) <sup>§</sup>	Häufig (1 %) <sup>§</sup>	Sehr häufig (14 %) <sup>£</sup>	Häufig (1 %) <sup>£</sup>
Obstipation	–	–	Sehr häufig (10 %)	–
Mundtrockenheit	Häufig (5 %)	–	Häufig (6 %)	–
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>				
Trockene Haut	Sehr häufig (65 %)	Häufig (1 %)	Sehr häufig (13 %)	–
Akneähnliche Dermatitis	Sehr häufig (61 %)	Häufig (4 %)	–	–
Hautausschläge (akneähnlich) <sup>g,i</sup>	–	–	Sehr häufig (55 %)	Häufig (2 %)
Paronychie <sup>g</sup>	Sehr häufig (57 %)	Sehr häufig (14 %)	Sehr häufig (17 %)	Häufig (3 %)
Hautausschläge (nicht-akneähnlich) <sup>g,i</sup>	Sehr häufig (53 %)	Häufig (3 %)	Sehr häufig (27 %)	Häufig (1 %)
Haarveränderungen <sup>g,i</sup>	Sehr häufig (39 %)	–	Sehr häufig (18 %)	–

MedDRA-SOC und MedDRA-Begriff	Pädiatrischer Pool <sup>a</sup> (N = 74)		KOMET-Studie <sup>b</sup> (N = 137)	
	Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE- Grade) <sup>c</sup>	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE- Grades 3 oder höher <sup>d</sup>	Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE- Grade) <sup>c</sup>	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE- Grades 3 oder höher <sup>e</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen</b>				
Fieber	Sehr häufig (61 %)	Häufig (8 %)	Häufig (5 %)	Häufig (1 %)
Asthenie-bedingte Ereignisse <sup>i</sup>	Sehr häufig (59 %)	–	Sehr häufig (15 %)	–
Peripheres Ödem <sup>i</sup>	Sehr häufig (31 %)	–	Sehr häufig (16 %)	–
Gesichtsödem <sup>i</sup>	Häufig (8 %) <sup>s</sup>	–	Häufig (4 %) <sup>f</sup>	–
<b>Untersuchungen<sup>f</sup></b>				
CPK im Blut erhöht <sup>g</sup>	Sehr häufig (77 %)	Häufig (9 %)	Sehr häufig (37 %)	Häufig (7 %)
Hämoglobin erniedrigt <sup>i</sup>	Sehr häufig (54 %)	Häufig (3 %)	Sehr häufig (11 %)	Häufig (2 %)
AST erhöht	Sehr häufig (51 %)	Häufig (1 %)	Sehr häufig (12 %)	Häufig (1 %)
Albumin im Blut erniedrigt <sup>i</sup>	Sehr häufig (51 %)	–	Häufig (2 %)	–
ALT erhöht	Sehr häufig (39 %)	Häufig (3 %)	Sehr häufig (11 %)	Häufig (1 %)
Erhöhter Kreatininwert im Blut	Sehr häufig (32 %)	Häufig (1 %)	Häufig (2 %)	–
Auswurffraktion verkleinert <sup>g</sup>	Sehr häufig (28 %)	Häufig (1 %)	Häufig (7 %)	Häufig (1 %)
Erhöhter Blutdruck <sup>i</sup>	Sehr häufig (18 %)	–	Häufig (4 %)	Häufig (2 %)

MedDRA-SOC und MedDRA-Begriff	Pädiatrischer Pool <sup>a</sup> (N = 74)		KOMET-Studie <sup>b</sup> (N = 137)	
	Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE- Grade) <sup>c</sup>	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE- Grades 3 oder höher <sup>d</sup>	Häufigkeit insgesamt (alle CTCAE- Grade) <sup>c</sup>	Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE- Grades 3 oder höher <sup>e</sup>
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.				
a: Die Daten des NF1-PN pädiatrischen Pools (N = 74) wurden aus der SPRINT Phase-I-Studie (N = 24) und der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 (N = 50) gepoolt. Die Prozentsätze der Häufigkeit sind auf die nächste ganze Zahl gerundet.				
b: Die Daten der erwachsenen NF1-PN-Patienten wurden in der KOMET-Studie (N = 137) erhoben. Die Prozentsätze der Häufigkeit sind auf die nächste ganze Zahl gerundet.				
c: Gemäß der CTCAE des National Cancer Institutes wurde in allen Studien CTCAE v5.0 verwendet, mit Ausnahme der pädiatrischen SPRINT-Studie, bei der CTCAE v4.03 verwendet wurde.				
d: Alle Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 3, mit Ausnahme eines CTCAE-Ereignisses vom Grad 4 eines erhöhten CPK-Wertes im Blut und eines CTCAE-Ereignisses vom Grad 4 eines erhöhten Kreatininwertes im Blut. Es gab keine Todesfälle.				
e: Alle Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 3, mit Ausnahme eines CTCAE-Ereignisses vom Grad 4 mit Fieber und vier CTCAE-Ereignissen vom Grad 4 eines erhöhten CPK-Wertes im Blut. Es gab keine Todesfälle.				
f: In der SPRINT-Studie wurden alle Laborwert-Anomalien als UEs gemeldet. In anderen Studien, die Daten für pädiatrische und erwachsene Patienten mit NF1-PN umfassten, wurden Laborwert-Anomalien nur als UEs gemeldet, wenn sie die SUE-Kriterien erfüllten, zum Absetzen führten oder gemäß der Einschätzung des Prüfarztes klinisch relevant waren.				
g: Siehe Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen				
h: UE, die in anderen klinischen Studien mit erwachsenen Patienten (N = 347) mit multiplen Tumorarten unter einer Behandlung mit Selumetinib (75 mg zweimal täglich) festgestellt wurden. Diese UE sind nicht in der pädiatrischen und erwachsenen Population mit NF1 und inoperablen PN berichtet worden.				
i: UE basierend auf der Gruppierung von individuellen bevorzugten Begriffen PT:				
Asthenie-bedingte Ereignisse: Fatigue, Asthenie				
Albumin im Blut erniedrigt: Hypoalbuminämie, Albumin im Blut erniedrigt				
CSR/RPED: Ablösung des makuloretinalen Pigmentepithels, Chorioretinopathie				
Dyspnoe: Belastungsdyspnoe, Dyspnoe, Ruhedyspnoe				
Gesichtssödem: Periorbitalödem, Gesichtssödem (\$: Gruppierung nur für den pädiatrischen Datenpool)				
Gesichtssödem: Periorbitalödem, Gesichtssödem, Lippenschwellung, Augenlidödem, Gesichtsschwellung (£: Gruppierung nur für die KOMET-Studie)				
Hämoglobin erniedrigt: Anämie, Hämoglobin erniedrigt				
Haarveränderungen: Aloperie, Änderung der Haarfarbe				
Erhöhter Blutdruck: Blutdruck erhöht, Hypertonie				
Peripheres Ödem: Ödem peripher, Ödem, lokalisiertes Ödem, periphere Schwellung				
Hautausschläge (akneähnlich): akneähnliche Dermatitis, Akne, Follikulitis				
Hautausschläge (nicht-akneähnlich): pruritischer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, makulärer Hautausschlag				
RVO: Retinale Gefäßstörung, retinaler Venenverschluss, retinale Venenthrombose				
Stomatitis: Stomatitis, Mundulzeration (\$: Gruppierung nur für den pädiatrischen Datenpool)				
Stomatitis: Stomatitis, Mundulzeration, aphthöses Ulkus, Zahnfleischschwellung (£: Gruppierung nur für die KOMET-Studie)				

### **Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

#### *Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)*

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 wurde eine Reduktion der LVEF (Preferred Term [PT]: Auswurffraktion verkleinert) bei 13 (26 %) Patienten berichtet; alle Fälle waren Grad 2, asymptomatisch und führten zu keinem Behandlungsabbruch; ein Fall (2 %) führte zu einer Behandlungsunterbrechung und dann zu einer Dosisreduktion. Von den 13 Patienten genesen elf Patienten, für zwei Patienten wurde der Ausgang nicht berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Reduktion der LVEF betrug 232 Tage (mediane Dauer: 252 Tage). Bei der Mehrzahl der berichteten Reduktionen der LVEF lag eine Verringerung des Wertes gegenüber dem Ausgangswert vor ( $\geq 10\%$  Reduktion). Die Werte lagen jedoch zu jeder Zeit im Normalbereich.

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) wurde eine Reduktion der LVEF (PT: Auswurffraktion verkleinert) bei zehn (7 %) Patienten berichtet; unter diesen war bei einem (0,7 %) Patienten das berichtete UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad 3. Bei 2 (1,5 %) Patienten führte die LVEF-Abnahme zu einer Behandlungsunterbrechung. Zum Zeitpunkt der Analyse waren sieben der zehn Patienten genesen. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Reduktion der LVEF betrug 342 Tage (ungefähr 11 Monate) (mediane Dauer 112,5 Tage [ungefähr 4 Monate]).

Patienten mit einer LVEF unterhalb des institutionellen LLN bei Studienbeginn wurden nicht in die pivotalen Studien aufgenommen. Darüber hinaus wurde eine kleine Anzahl von schwerwiegenden Fällen einer Reduktion der LVEF im Zusammenhang mit Selumetinib bei pädiatrischen Patienten berichtet, die an einem Expanded-Access-Programm teilnahmen.

#### *Okuläre Toxizität*

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 wurde verschwommenes Sehen des Grades 1 und 2 als Nebenwirkung bei sieben (14 %) Patienten berichtet. Bei zwei Patienten war eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich. Alle Nebenwirkungen wurden ohne Dosisreduktion behandelt.

Zusätzlich wurde ein einzelnes Ereignis einer RPED bei einem pädiatrischen Patienten gemeldet, der eine Selumetinib-Monotherapie ( $25 \text{ mg/m}^2$  zweimal täglich) im Rahmen einer extern gesponsorten pädiatrischen Studie zur Behandlung eines pilozystischen Astrozytoms mit Beteiligung der Sehbahn erhielt.

#### *Paronychie*

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 wurde eine Paronychie bei 28 (56 %) Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Nebenwirkung Paronychie von maximalem Grad betrug 423 Tage und die mediane Dauer der Nebenwirkungen betrug 51 Tage. Die Mehrzahl dieser Nebenwirkungen war Grad 1 oder 2 und wurde mit unterstützender oder symptomatischer Therapie und/oder Dosisanpassung behandelt. Ereignisse des Grades  $\geq 3$  traten bei vier (8 %) der Patienten auf. Zehn Patienten (drei mit einer Nebenwirkung des Grades 3 im Maximum und sieben mit einer Nebenwirkung des Grades 2

im Maximum) hatten eine Selumetinib-Dosisunterbrechung aufgrund der Nebenwirkung Paronychie, von denen fünf eine Dosisunterbrechung gefolgt von einer Dosisreduktion hatten (zwei Patienten benötigten eine zweite Dosisreduktion). Bei einem Patienten (2 %) führte das Ereignis zu einem Behandlungsabbruch.

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) wurde eine Paronychie bei 23 (17 %) Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der Paronychie von maximalem Grad betrug 390 Tage (ungefähr 13 Monate) und die mediane Dauer des Ereignisses von maximalem Grad betrug 63 Tage (ungefähr zwei Monate). 19 (13,9 %) Patienten hatten einen CTCAE-Grad von maximal 1 oder 2. Ereignisse des Grades 3 traten bei vier (3 %) Patienten auf. Bei einem Patienten (0,7 %) war aufgrund des UE Paronychie eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich und bei drei (2,2 %) Patienten führte das Ereignis Paronychie zur Dosisreduktion. Bei keinem Patienten führte die Paronychie zu einem Behandlungsabbruch. Zum Zeitpunkt der Analyse waren elf der 23 Patienten genesen.

#### *Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK)*

Nebenwirkungen einer CPK-Erhöhung traten in der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 bei 39 (78 %) der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Einsetzen der CPK-Erhöhung mit maximaler Ausprägung betrug 112 Tage und die mediane Dauer der Nebenwirkungen betrug 153 Tage. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen war Grad 1 oder 2 und war ohne Veränderung der Selumetinib-Dosis rückläufig. Nebenwirkungen des Grades  $\geq 3$  traten bei drei (6 %) der Patienten auf. Eine Nebenwirkung des Grades 4 führte zu einer Behandlungsunterbrechung, gefolgt von einer Dosisreduktion.

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) traten UE einer CPK-Erhöhung bei 51 (37 %) Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der CPK-Erhöhung von maximalem CTCAE-Grad betrug 167 Tage (ungefähr sechs Monate) und die mediane Dauer des Ereignisses von maximalem Grad betrug 122 Tage (ungefähr vier Monate). 42 (30,7 %) Patienten hatten einen CTCAE-Grad von maximal 1 oder 2. Ereignisse des CTCAE-Grades von maximal 3 traten bei 5 (3,6 %) Patienten auf und CTCAE-Ereignisse des Grades 4 traten bei vier (2,9 %) Patienten auf. Bei sechs Patienten führte das Ereignis CPK-Erhöhung zu einer Behandlungsunterbrechung und bei 3 Patienten war eine Dosisreduktion erforderlich. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 21 der 51 Patienten genesen.

#### *Gastrointestinale Toxizitäten*

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 waren Erbrechen (43 Patienten, 86 %, mediane Dauer drei Tage), Diarröh (37 Patienten, 74 %, mediane Dauer sechs Tage), Übelkeit (36 Patienten, 72 %, mediane Dauer 15 Tage) und Stomatitis (26 Patienten, 52 %, mediane Dauer 27 Tage) die am häufigsten berichteten GI Reaktionen. Die Mehrzahl dieser Fälle war Grad 1 oder 2 und erforderten keine Dosisunterbrechungen oder Dosisreduktionen.

Nebenwirkungen des Grades 3 wurden für Diarröh (acht Patienten, 16 %), Übelkeit (zwei Patienten, 4 %) und Erbrechen (vier Patienten, 8 %) berichtet. Bei einem Patienten führte Diarröh zu einer Dosisreduktion und einem nachfolgenden Behandlungsabbruch. Eine

Dosisreduktion oder ein Behandlungsabbruch aufgrund der Nebenwirkungen Übelkeit, Erbrechen oder Stomatitis war nicht erforderlich.

Bei den erwachsenen NF-PN-Patienten (N = 137) waren Diarröhö (41 Patienten, 30 %), Erbrechen (27 Patienten, 20 %), Übelkeit (23 Patienten, 17 %), Stomatitis (19 Patienten, 14 %) und Obstipation (13 Patienten, 10 %) die am häufigsten berichteten GI Ereignisse. Die meisten dieser Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Bei einem Patienten (0,7 %) wurde ein CTCAE-Ereignis des Grades 3 für Stomatitis berichtet. Eine Behandlungsunterbrechung war bei zwei Patienten (1,5 %) jeweils mit Übelkeit und Erbrechen und bei einem Patienten (0,7 %) mit jeweils Diarröhö und Stomatitis erforderlich. Bei einem Patienten (0,7 %) mit jeweils der UE Übelkeit und Stomatitis kam es zu einer Dosisreduktion. Ein Patient berichtete das Ereignis Übelkeit, das zum Behandlungsabbruch führte.

#### *Dermatologische Toxizität*

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 wurde eine akneähnliche Dermatitis bei 28 (56 %) Patienten beobachtet (mediane Zeit bis zum Einsetzen 43 Tage; mediane Dauer 202 Tage beim CTCAE-Ereignis maximaler Ausprägung). Die Mehrzahl dieser Fälle war Grad 1 oder 2, beobachtet bei post-pubertierenden Patienten (> 12 Jahre) und erforderten keine Unterbrechungen oder Dosisreduktionen. Nebenwirkungen des Grades 3 wurden bei drei (6 %) der Patienten berichtet.

Andere (nicht-akneähnliche) Hautausschläge wurden bei 27 (54 %) der Patienten in der pivotalen Studie beobachtet und waren überwiegend Grad 1 oder 2.

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) wurden akneähnliche Hautausschläge bei 75 (55 %) Patienten beobachtet (mediane Zeit bis zum Einsetzen 19 Tage; mediane Dauer 124 Tage [ungefähr vier Monate] beim CTCAE-Ereignis maximalen Grades). 72 (53 %) Patienten berichteten UE mit einem CTCAE-Grad von maximal 1 oder 2. Ereignisse des Grades 3 wurden bei drei (2,2 %) Patienten berichtet. Bei drei Patienten (2,2 %) führten akneähnliche Hautausschläge zu einer Behandlungsunterbrechung und bei 2 Patienten (1,5 %) führten die jeweiligen akneähnlichen Hautausschläge zu einer Dosisreduktion bzw. zu einem Behandlungsabbruch. Hautausschläge (nicht-akneähnlich) wurden bei 37 (27 %) Patienten beobachtet und waren vorwiegend (36 Patienten, 26,3 %) vom CTCAE-Grad 1 oder 2.

#### *Haarveränderungen*

In der SPRINT Phase-II-Studie Stratum 1 traten bei 16 (32 %) der Patienten Veränderungen der Haare auf (berichtet als Haaraufhellung (PT: Veränderung der Haarfarbe) bei zwölf Patienten (24 %) und dünner werdendes Haar (PT: Aloperzie) bei zwölf Patienten (24 %); bei acht Patienten (16 %) wurden während der Behandlung sowohl Aloperzie als auch Veränderungen der Haarfarbe berichtet. Alle Fälle waren Grad 1 und erforderten keine Dosisunterbrechung oder Dosisreduktion.

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) trat bei 24 (18 %) Patienten das UE Veränderungen der Haare auf (berichtet als (PT: Änderungen der Haarfarbe) bei sechs (4,4 %) Patienten und dünner werdendes Haar (PT: Aloperzie) bei 20 (14,6 %) Patienten). Alle Fälle

waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2. Eine Behandlungsunterbrechung wurde bei einem (0,7 %) Patienten berichtet und eine Dosisreduktion bei zwei (1,5 %) Patienten.

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

### ***Überdosierung (gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation)***

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung. Bei einer Überdosierung sollten die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht und bei Bedarf unterstützend behandelt und angemessen überwacht werden. Bei einer Überdosis ist eine Dialyse nicht wirksam.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### ***3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen***

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und Annex IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation von Selumetinib [2] entnommen:

#### ***B. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch***

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

## C. Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) reicht den ersten PSUR innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung ein.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die folgenden Angaben wurden Annex IID (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) und Annex IIE (spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“) der Produktinformation von Selumetinib entnommen [2]:

## D. Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

- Risikomanagementplan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten

Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktivitäten des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

#### **E. Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“**

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Tabelle 3-23: Maßnahmen im Rahmen der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Beschreibung	Fällig am
Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (PASS): Um die Langzeitsicherheit von Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Kindern und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab 3 Jahren zu bestätigen, wird der Antragsteller eine nichtinterventionelle PASS bei Patienten mit NF1, die mindestens eine Dosis von Selumetinib erhalten haben und die zu Beginn der Selumetinib-Behandlung im Alter von 3 bis $\leq$ 18 Jahre sind, durchführen und die Ergebnisse vorlegen. Eine verschachtelte Kohorte von Patienten im Alter $\geq$ 8 Jahre (und vor dem Erreichen von Tanner Stadium V [Einstufung der Geschlechtsreife]) wird prospektiv beobachtet. Der Studienbericht wird vorgelegt bis:	31.03.2028
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans sind folgende Maßnahmen zur Risikominimierung zu entnehmen [3]:

#### Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Reduktion der LVEF
Wichtige potenzielle Risiken	Physeale Dysplasie Okuläre Toxizität Myopathie Hepatotoxizität
Fehlende Informationen	Langzeitexposition (einschließlich Langzeitsicherheitsdaten zur Entwicklungstoxizität bei Kindern)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

#### Pharmakovigilanz-Plan

Tabelle 3-25: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Kategorie 2 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten	<u>Studie</u> PASS zur Charakterisierung des Langzeitsicherheitsprofils von Selumetinib bei pädiatrischen Patienten mit NF1-bedingter PN im klinischen Versorgungsalltag (Studie D1346R00004). Status: Laufend
	<u>Zusammenfassung der Ziele</u> Die Charakterisierung der Langzeitsicherheitsprofil von Selumetinib bei pädiatrischen Patienten mit NF1-bedingter PN im klinischen Versorgungsalltag.
	<u>Adressierte Sicherheitsbedenken</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LVEF-Reduktion</li> <li>• Physeale Dysplasie</li> <li>• Okuläre Toxizität</li> <li>• Myopathie</li> <li>• Hepatotoxizität</li> <li>• Langfristige Exposition (einschließlich Langzeitsicherheitsdaten zur Entwicklungstoxizität bei Kindern)</li> </ul>

	<u>Meilensteine für EMA</u>	<u>Fällig bis:</u>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einreichung des Protokolls</li> <li>• Jährliche Fortschrittsberichte</li> <li>• Interimsanalyse</li> <li>• Abschlussbericht</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 13. August 2021</li> <li>• Q3 2023</li> <li>• Q3 2024</li> <li>• Q3 2025</li> <li>• Q3 2026</li> <li>• Q3 2027</li> <li>• Q3 2025</li> <li>• 31. März 2029</li> </ul>

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

### ***Maßnahmen zur Risikominimierung***

Die routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung werden als ausreichend angesehen, um die Risiken des Produkts zu minimieren.

Tabelle 3-26: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung
Reduktion der LVEF (wichtiges identifiziertes Risiko)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation – Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</li> </ul> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zur Nachverfolgung spezifischer Nebenwirkungen</li> </ul>
Physeale Dysplasie (wichtiges potenzielles Risiko)	<p>Es gibt keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung.</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zur Nachverfolgung spezifischer Nebenwirkungen</li> </ul>
Okuläre Toxizität (wichtiges potenzielles Risiko)	<p>Routinemäßige Risikokommunikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation – Abschnitte 4.2 und 4.4</li> </ul> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zur Nachverfolgung spezifischer Nebenwirkungen</li> </ul>
Myopathie (wichtiges potenzielles Risiko)	<p>Es gibt keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung.</p> <p>Die routinemäßige Risikokommunikation für CPK-Erhöhungen, die Vorläufer der Myopathie sein können, sind beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation – Abschnitt 4.8</li> </ul> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zur Nachverfolgung spezifischer Nebenwirkungen</li> </ul>

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung
Hepatotoxizität (wichtiges potenzielles Risiko)	<p>Es gibt keine routinemäßige Risikokommunikation. Die routinemäßige Risikokommunikation für ALT- und AST-Erhöhungen, die Vorläufer der Hepatotoxizität sein können, sind beschrieben:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation-Abschnitt 4.4 und 4.8</li> </ul> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Formular zur Nachverfolgung spezifischer Nebenwirkungen</li> </ul>
Langzeitexposition (einschließlich Langzeitsicherheitsdaten zur Entwicklungstoxizität bei Kindern) (Fehlende Informationen)	<p>Es gibt keine routinemäßige Risikokommunikation.</p> <p>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studie SPRINT Phase-II Langzeit-Follow-Up</li> </ul>
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die von der Fachinformation, der Produktinformation oder dem EPAR abweichen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Für Patienten mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Sämtliche Quellen in Abschnitt 3.4 wurden gezielt recherchiert.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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. AstraZeneca AB. Produktinformation - Koselugo. Stand: Oktober 2025; 2025.
3. European Medicines Agency. CHMP extension of indication variation assessment report. Invented name: Koselugo. International non-proprietary name: Selumetinib. Procedure No. EMA/VR/0000245231. 18 September 2025; 2025.

### 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-27 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-27 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Herzfunktionsdiagnostik zur Bestimmung des LVEF und Ausschluss einer Kardiomyopathie	<p>„Um Ausgangswerte zu ermitteln, sollte die LVEF vor Beginn der Behandlung mittels Echokardiogramm bestimmt werden. Vor der Behandlung mit Selumetinib sollten die Patienten eine Ejektionsfraktion oberhalb des institutionellen LLN haben.</p> <p>Die LVEF sollte während der Behandlung in ca. 3-monatlichen Intervallen oder häufiger, falls klinisch angezeigt, bestimmt werden. Eine Reduktion der LVEF kann mittels Unterbrechung der Behandlung, Dosisreduktion oder Behandlungsabbruch gehandhabt werden (siehe Abschnitt 4.2).“</p> <p>(Seite 2, Abschnitt 4.4)</p>	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
2	Augendiagnostik	„Im Einklang mit der klinischen Praxis wird eine augenärztliche Untersuchung vor Behandlungsbeginn und zu jedem Zeitpunkt, an dem ein Patient von neu aufgetretenen Sehstörungen berichtet, empfohlen. Bei Patienten mit einem diagnostizierten RPED oder CSR ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle 3 Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Falls RPED oder CSR diagnostiziert wurden und die Sehschärfe beeinträchtigt ist, sollte die Behandlung mit Selumetinib zunächst unterbrochen und die Dosis, wenn die Therapie fortgesetzt wird, reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit einem diagnostizierten RVO sollte die Behandlung mit Selumetinib dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).“  (Seiten 2-3, Abschnitt 4.4)	Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen
3	Kontrolle der Leberwerte	„Unter Selumetinib können Anomalien der Laborwerte der Leber, insbesondere Aspartataminotransferase (AST)- und Alaninaminotransferase (ALT)-Erhöhungen, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Die Leberlaborwerte sollten vor Beginn der Selumetinib-Behandlung und während der ersten 6 Behandlungsmonate mindestens einmal pro Monat und danach nach klinischem Bedarf überwacht werden. Bei Anomalien der Laborwerte der Leber sollte eine Dosisunterbrechung oder -reduktion erfolgen oder die Behandlung sollte abgebrochen werden (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).“  (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
4	Untersuchung der Blutgerinnung	„Untersuchungen der Blutgerinnung, einschließlich International Normalized Ratio (INR) oder Prothrombinzeit, sollten häufiger durchgeführt werden, um die Notwendigkeit von Dosisanpassungen der Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmer rechtzeitig festzustellen (siehe Abschnitt 4.5).“  (Seite 3, Abschnitt 4.4)	Nicht zwingend erforderlich, wird aber empfohlen

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der aktuelle Stand der Fachinformation ist Oktober 2025 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-27, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-27 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Entfällt, da alle erforderlichen Maßnahmen im EBM vollständig abgebildet sind.

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. AstraZeneca. Fachinformation Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln. Stand: Oktober 2025; 2025.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezuglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle*

*Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.*

Tabelle 3-28: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studien-titel	Name des Studienre-gisters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
Nicht zutreffend.								
<b>Gesamt</b>								
<b>In Prozent (%)</b>								
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Nicht zutreffend.