

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selumetinib (Koselugo[®])

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 04.02.2026

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	49
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	53
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	55

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene – Mortalität und Sicherheit aus der Studie SPRINKLE	18
Tabelle 1-8: Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie SPRINT	19
Tabelle 1-9: Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene – Mortalität, Morbidität und Sicherheit aus der Studie KOMET	26
Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	45
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	52
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	52
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	53
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	54
Tabelle 1-15: Empfohlene Granulat-Dosis basierend auf der KOF	55

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten Gehstest (engl. 6-Minute Walking Test)
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion (engl. Absolute Risk Reduction)
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve der Wirkstoffkonzentration im Plasma (engl. Area Under the Curve)
AWG	Anwendungsgebiet
BID	Zweimal täglich
BOR	Bestes objektives Ansprechen (engl. Best Objective Response)
BSC	Best-Supportive-Care
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DOR	Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response)
DVQ	Disfunctional Voiding Questionnaire
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
ERK	Extrazelluläre signalregulierte Kinase (engl. Extracellular-signal Regulated Kinase)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDA	Food and Drug Administration

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
FEV _{0.75}	Forced Expiratory Volume in 0.75 Seconds
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in 1 Second
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GIC	Global Impression of Change
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HOTV	Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V
HR	Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (engl. International Statistical Classification of Diseases and Related Health)
KI	Konfidenzintervall
KOF	Körperoberfläche
logMAR	Logarithmic Minimum Angle of Resolution
LS-Mean	Least Squares-Mean
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (engl. Mitogen-activated Protein Kinase)
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase)
MID	Minimaler klinisch relevanter Unterschied (engl. Minimal Important Difference)
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MMT	Manueller Muskeltest
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NRS-11	Numerische Rating-Skala (engl. Numerical Rating Scale)
ORR	Objektive Ansprechrate (engl. Objective Response Rate)
PAINS-pNF	PAin INTensity Scale for Plexiform Neurofibroma

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. Progression-free Survival)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PII	Schmerzbeeinträchtigungsindex (engl. Pain Interference Index)
PII-pNF	Pain Interference Index for Plexiform Neurofibroma
PK	Pharmakokinetik
PlexiQoL	Plexiform Neurofibroma Quality of Life
PN	Plexiformes Neurofibrom
PopPK	Populationspharmakokinetik
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Bevorzugter Begriff (engl. Preferred Term)
PZN	Pharmazentralnummer
R ₂₀	Atemwegswiderstand 20 Hertz
Raf	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
Ras	Rat Sarcoma
ROM	Bewegungsfreiheit (engl. Range of Motion)
RR	Relatives Risiko
s	Standardabweichung
SE	Standardfehler (engl. Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (engl. System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (engl. Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei gegebenenfalls mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Die in Modul 1 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den nationalen Versorgungskontext. Alle erforderlichen Angaben des Modul 1 sind daher unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alexion Pharma Germany GmbH
Anschrift:	Landsberger Straße 300 80687 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	S-151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern beziehungsweise Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selumetinib
Handelsname:	Koselugo®
ATC-Code:	L01EE04
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	Selumetinib: 37400 Selumetinib Sulfat: 41068
Pharmazentralnummer (PZN)	5 mg: 19910992 (Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel) ^a 7,5 mg: 19911000 (Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel) ^a 10 mg: 17261710 (Hartkapsel) 25 mg: 17261727 (Hartkapsel)
ICD-10-GM-Code	Q85.0 D36.1
Alpha-ID	I12181, I75394, I9189, I14831, I65027, I14829, I117826, I130442, I130441, I117885, I117827, I117884, I9188, I66259, I75754, I14830, I79585
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	
a: Das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren bezieht sich auf die beiden Packungen, welche die Granulatformulierung beinhalten.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Die Koselugo-Monotherapie ist bei Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 7 Jahren und bei älteren Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert. ^{b,c}	09.01.2026	C
<p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die für dieses Dossier zugrundeliegende Zulassungserweiterung bezieht sich auf die Einführung der Granulatformulierung.</p> <p>c: Die bewertungsrelevante Population für dieses Nutzenbewertungsverfahren umfasst Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1. Die Grundlage bildet die Zulassungsstudie SPRINKLE (ein Jahr bis unter sieben Jahre).</p> <p>Kinder im Alter ab drei Jahren und Jugendliche wurden bereits in vorhergehenden Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt (Vorgangsnummern: 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959; Zulassungsstudie SPRINT). Derzeit wird neben dem aktuellen Verfahren für Erwachsene (Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1266; Zulassungsstudie KOMET) ein erneutes Verfahren für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. € Umsatzschwelle nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V durchgeführt (Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1265).</p> <p>Die Einbeziehung von älteren Patienten mit Schluckschwierigkeiten erfolgte in den zuvor genannten Verfahren. Zur Begründung der Indikationserweiterung auf diese Patientengruppe im vorliegenden Verfahren zur Einführung der Granulatformulierung wurden im CHMP Assessment Report die Wirksamkeitsdaten der Hartkapsel-formulierung von Selumetinib aus den Studien SPRINT und KOMET als supportive Evidenz herangezogen.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den deutschen Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Die Koselugo Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.	17.06.2021
Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert. ^a	24.10.2025
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Die Erweiterung der Zulassung bezieht sich auf erwachsene Patienten.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	BSC
<p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom Gemeinsamen Bundesausschuss festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den Gemeinsamen Bundesausschuss aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach §35a SGB V (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Selumetinib ist gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen. Der Zusatznutzen von Selumetinib gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt. Aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. € Umsatzschwelle gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V, verfällt diese Regelung jedoch. Im vorliegenden Dossier wird infolge der Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zVT abgeleitet.

Das vorliegende Dossier basiert auf der Zulassungserweiterung von Selumetinib (Koselugo[®]), welche die Einführung der Granulatformulierung als Monotherapie für Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren und ältere Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 umfasst. Die Grundlage bildet die Zulassungsstudie **SPRINKLE** (ein Jahr bis unter sieben Jahre).

Selumetinib ist auch bereits für Kinder im Alter ab drei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 als Hartkapselformulierung zugelassen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kinder im Alter ab drei Jahren und Jugendliche wurden bereits in vorhergehenden Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt (Vorgangsnummern: 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959; Zulassungsstudie **SPRINT**). Derzeit wird neben dem aktuellen Verfahren für Erwachsene (Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1266; Zulassungsstudie **KOMET**), ein erneutes Verfahren für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. € Umsatzschwelle nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V durchgeführt (Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1265).

Die Einbeziehung von älteren Patienten mit Schluckschwierigkeiten erfolgte in den zuvor genannten Verfahren. Zur Begründung der Indikationserweiterung auf diese Patientengruppe im vorliegenden Verfahren zur Einführung der Granulatformulierung wurden im CHMP Assessment Report die Wirksamkeitsdaten der Hartkapselformulierung von Selumetinib aus den Studien **SPRINT** und **KOMET** als supportive Evidenz herangezogen.

Die bewertungsrelevante Population für dieses Nutzenbewertungsverfahren zur Einführung der Granulatformulierung umfasst daher ausschließlich **Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren** zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1.

Zur Festlegung der zVT für Selumetinib zur Behandlung von Patienten im vorliegenden bewertungsrelevanten AWG fand kein Beratungsgespräch beim G-BA statt. Es wird auf das Beratungsgespräch vom 8. April 2021 Bezug genommen, in dem die zVT für Selumetinib zur Behandlung von Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 beraten und gemäß Tabelle 1-6 festgelegt wurde.

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 pädiatrischen und erwachsenen Patienten ab einem Alter von zwei Jahren mit NF1, die sich mit dem vorliegenden AWG von Selumetinib überschneidet. Jedoch ist Mirdametinib im deutschen Markt erst seit dem 01. Oktober 2025 verfügbar und entsprechend nicht im Versorgungsalltag etabliert. Zudem ist Mirdametinib nicht in Leitlinien oder Konsensuspapieren erwähnt. Ein frühes Nutzenbewertungsverfahren wurde eingeleitet, der Beschluss des G-BA zum Ausmaß des Zusatznutzens liegt jedoch zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht vor. Vor diesem Hintergrund kommt Mirdametinib für die Festlegung der zVT im vorliegenden Verfahren derzeit nicht in Betracht.

Demnach legt die Alexion Pharma Germany GmbH für das vorliegende bewertungsrelevante AWG analog der Festlegung der zVT durch den G-BA im früheren Verfahren **BSC** als zVT zu Grunde.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Zulassungserweiterung von Selumetinib, dessen Grundlage die Studie **SPRINKLE** darstellt, umfasst Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren und ältere Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1. Die vorliegende bewertungsrelevante Population für dieses Dossier bezieht sich auf Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren, da für die Altersgruppe ab drei Jahren, einschließlich Patienten mit Schluckschwierigkeiten, Nutzenbewertungen bereits vorliegen bzw. derzeit anhängig sind.

Die Zulassungsstudie **SPRINKLE** mit Kindern im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren liefert für das vorliegende bewertungsrelevante AWG wesentliche Informationen zur Ableitung des Zusatznutzens. Zur Erweiterung und Absicherung der Aussagekraft erfolgt ein strukturierter Evidenztransfer aus angrenzenden Populationen, unter Berücksichtigung von Vergleichbarkeit der Krankheitsmerkmale, Endpunkte und Therapiebedingungen. Hierbei werden Daten aus der einarmigen Studie **SPRINT** (Kinder ab drei Jahren und Jugendliche) sowie aus der randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie **KOMET** (erwachsene Patienten) herangezogen. Die Kombination der Ergebnisse aus der Studie **SPRINKLE** mit dem populationsübergreifenden Evidenztransfer stärkt die Grundlage für die Einordnung des Zusatznutzens im vorliegenden bewertungsrelevanten AWG der Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren.

Die Studien **SPRINT** und **KOMET** dienen als unterstützende Evidenz im Rahmen des vorliegenden EMA-Zulassungsverfahrens. Für Patienten im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren lagen in der Studie **SPRINKLE** keine formalen Wirksamkeitsdaten vor. So wurde die Wirksamkeit durch eine pädiatrische Extrapolation auf Basis eines Expositions-Matches zwischen der Referenzpopulation (Kinder ab drei Jahren und Jugendliche; **SPRINT**) und der Zielpopulation (Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren; **SPRINKLE**) abgeleitet. Gemäß der EU-Verordnung Nr. 1901/2006 und dem Paper Structured Guidance on the Use of Extrapolation der EMA, zur Anwendung von Extrapolation bei der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder, können Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden. Dies ist auch in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V verankert und die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV dargelegt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der im vorliegenden Dossier dargestellte Evidenztransfer umfasst die Übertragung von Daten aus Studien von Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen (Studie **SPRINT**) sowie von erwachsenen Patienten (Studie **KOMET**), jeweils mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1, auf Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1.

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

1. Identische Ursache der Erkrankung und vergleichbares Erkrankungsbild
2. Vergleichbare PK
3. Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit

Im Folgenden wird die Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, um den Zusatznutzen für die Population im vorliegenden AWG mithilfe eines Evidenztransfers abzuleiten:

Kriterium 1: Identische Ursache der Erkrankung und vergleichbares Erkrankungsbild

Im AWG werden Patienten mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN behandelt. Ziel dieser Darstellung ist es, für den Evidenztransfer zu belegen, dass die Ursache der Erkrankung sowie das klinische Erkrankungsbild von Patienten im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren hinreichend mit dem Erkrankungsbild von Patienten ab drei Jahren, und Jugendlichen sowie von Erwachsenen vergleichbar sind.

Die genetische Ursache von NF1 ist unabhängig vom Alter kongruent: pathogenetische Varianten im *NF1*-Gen führen zu einer Dysregulation der Ras/MAPK-Signalwege, die die Tumorentstehung und -progression bei allen Betroffenen determinieren.

PN sind angeborene, häufig bereits embryonal angelegte Läsionen, die sich bevorzugt im frühen Kindesalter manifestieren und durch infiltratives, progressives und unvorhersehbares Wachstum charakterisiert sind. Es ist unwahrscheinlich, dass sich entwickelte PN von allein zurückbilden, oder dass PN-assoziierte Symptome ohne Intervention abnehmen. Symptome von NF1 können unter anderem Café-au-Lait-Flecken, Optikus-Gliome, Freckling, Läsionen und/oder PN sein. Zunehmendes PN-Volumen steht altersübergreifend in Zusammenhang mit patientenrelevanten Morbiditäten (z. B. Schmerzen, Funktionsverlust, neurologische Defizite, Kompression von Atemwegen/Gefäßen).

Das klinische Erkrankungsbild von PN umfasst in beiden Altersgruppen (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren sowie für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche) ein vergleichbares Spektrum an Lokalisationen (z. B. Kopf/Hals, paraspinal, orbital) und Symptomdomänen (Schmerz, funktionelle Einschränkungen, neurologische Ausfälle). Die revidierten NF1-Diagnosekriterien bestätigen PN zudem als charakteristisches Krankheitsmerkmal mit klinischer Relevanz über das gesamte Altersspektrum. Bei Kleinkindern (von einem bis unter drei Jahren) sind dieselben Kategorien klinisch erkenn- und beurteilbar und sie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

werden altersgerecht erfasst (z. B. klinische Untersuchung, bildgebende Volumetrie, beobachter- bzw. betreuerbasierte Symptombereichte) und sind hinsichtlich Patientenrelevanz mit den Zielgrößen in älteren Populationen konsistent.

Eine operative Entfernung ist aufgrund des infiltrativen Wachstums, der Verzahnung mit und der Nähe zu vitalen Strukturen sowie der geringen Chance auf vollständige Resektion häufig nicht möglich. Zudem werden nach chirurgischen Eingriffen hohe Rezidivraten berichtet. Die Einstufung als inoperable erfolgt altersunabhängig anhand einheitlicher Kriterien (Gefährdung lebenswichtiger Strukturen, nicht vertretbare Morbidität bei Resektion, erwartete Unvollständigkeit mit hohem Rezidivrisiko). Entsprechend werden symptomatische PN in allen Altersgruppen nach klinischen Maßstäben definiert (z. B. anhaltender Schmerz, Funktionsverlust, neurologische Zeichen, drohende/manifestierte Kompression) und durch altersadäquate Verfahren erhoben.

Altersassoziierte Unterschiede in der Wachstumsdynamik (z. B. im frühen Kindesalter teils raschere Volumenzunahmen) sind beschrieben, ändern jedoch weder die Ätiologie noch das klinische Spektrum relevanter Morbiditäten. Sie begründen primär einen erhöhten Therapiebedarf im Kleinkindalter und dürfen nicht als Effektmodifikatoren missverstanden werden, die die Übertragbarkeit eines pharmakologischen Wirkmechanismus infrage stellen. Die verfügbare Evidenz zeigt somit ein vergleichbares Erkrankungsbild bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren, Kindern ab drei Jahren, sowie Jugendlichen und Erwachsenen mit symptomatischen, inoperablen PN, wobei Volumen-Morbiditäts-Beziehungen und Therapieziele (Symptomreduktion, Funktionsgewinn, Vermeidung von Kompression) altersübergreifend konsistent sind.

Nach derzeitigem Kenntnisstand und auf Grundlage der genannten Quellen, ist Kriterium 1 erfüllt. Die NF1-Ätiologie ist identisch und das klinische Spektrum ist altersübergreifend vergleichbar, und die Operationalisierung von „inoperabel“ und „symptomatisch“ erfolgt nach gleichartigen klinischen Kriterien in allen Altersgruppen. Dies stützt den Evidenztransfer von der Referenzpopulation (Kinder ab drei Jahren, Jugendliche und Erwachsene) auf die Zielpopulation (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) im Sinne der AMNOG Systematik.

Kriterium 2: Vergleichbare PK

Der Wirkstoff Selumetinib gehört zu den Proteinkinase-Inhibitoren. Konkret handelt es sich um einen ATP-unabhängigen MEK1/2-Inhibitor. Durch die Bindung an MEK1/2 inhibiert Selumetinib die enzymatische Aktivität von MEK1/2, wodurch auch die Phosphorylierung und die Aktivierung der ERK1/2 verhindert wird. Selumetinib blockiert mit MEK1/2 einen nachgeschalteten Effektor von Ras. Selumetinib hemmt somit die durch die NF1 Mutation hervorgerufene übermäßige Zellteilung, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumolvolumen reduziert bzw. stabilisiert und somit auch die Symptomanifestationen ursächlich wirksam behandeln kann.

Im Rahmen der Studie **SPRINKLE** wird neben der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit in erster Linie die PK von Selumetinib als Granulatformulierung bei Kindern ab einem Jahr bis unter sieben Jahren untersucht. Das Ziel der Studie, eine adäquate, körperrgewichtsanangepasste Dosierung von Selumetinib zu identifizieren, wurde erreicht. Während des EMA-Zulassungsverfahrens wurden zur Bewertung der Daten integrierte PopPK-Analysen vorgelegt, in denen die PK-Daten beider Formulierungen kombiniert und zusammen mit Expositions-Wirkungs-Analysen aus den UE der Studie **SPRINKLE** ausgewertet wurden. Es wurde eine Extrapolation der Wirksamkeitsdaten auf Patienten im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren vorgenommen. Aufgrund der vergleichbaren AUC-Werte für die systemische Exposition zwischen den Formulierungen, der ähnlichen Pathophysiologie bei Patienten im Alter von \geq ein bis \leq 18 Jahren, dem gleichen Wirkmechanismus sowie der vergleichbaren Ansprechrate über die Altersgruppen hinweg in der Studie **SPRINT** (Phase-II, Stratum 1) ist die Gabe von Hartkapsel- oder Granulatformulierung als klinisch äquivalent wirksam anzusehen (siehe Modul 2). Daraus ist abzuleiten, dass bei Kindern im Alter von einem bis unter sieben Jahren klinische Effekte zu erwarten sind, die den in der Population ab drei Jahren bis einschließlich Jugendalter beobachteten entsprechen. Die PK bei Kindern im Alter von einem bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 ist mit derjenigen bei Erwachsenen sowie bei Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen vergleichbar. **Damit ist auch das Kriterium 2 für einen zulässigen Evidenztransfer als erfüllt anzusehen.**

Kriterium 3: Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit

Für die vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit werden die zum jeweiligen aktuellen Datenschnitt verfügbaren Ergebnisse der Studien **SPRINKLE** (Datenschnitt: 8. April 2024), **SPRINT** (Datenschnitt: 31. März 2021) und **KOMET** (Datenschnitt: 5. August 2024; siehe Modul 4 C bezüglich des finalen Datenschnittes) herangezogen. Die Studien **SPRINT** und **KOMET** sind bereits Gegenstand von vorangegangenen bzw. laufenden Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib (Vorgangsnummern: 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959, 2025-11-15-D-1265 und 2025-11-15-D-1266). Die Studie **SPRINKLE** wird derzeit in einem laufenden Verfahren aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. € Umsatzschwelle gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V unterstützend herangezogen (Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1265). Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit der Studie **SPRINKLE** sind im Modul 4 C dargelegt. Nachfolgend findet sich eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse, einschließlich einer Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens.

Eine einheitliche zVT stellt ein wesentliches methodisches Kriterium für die Bewertung der Übertragbarkeit von Evidenz zwischen verschiedenen Populationen dar. Im vorliegenden Kontext wurde für alle relevanten Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib, einschließlich der Verfahren bei Kindern ab drei Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1, jeweils BSC als zVT festgelegt. Ein Evidenztransfer ist daher hinsichtlich der zwischen den betrachteten Patientenpopulationen einheitlichen zVT sachgerecht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Studien **SPRINKLE** sowie **KOMET** wurden an Standorten in Deutschland durchgeführt. Die Patienten wurden von in Deutschland praktizierenden Ärzten behandelt, die mit den spezifischen Gegebenheiten des deutschen Versorgungssystems vertraut sind. Eine Diskrepanz zwischen dem klinischen Setting und der realen Versorgungssituation erscheint daher unwahrscheinlich. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen signifikant auf die Studienergebnisse auswirken. Insgesamt kann daher – unter Berücksichtigung der allgemeinen Unsicherheiten bei der Übertragung klinischer Studiendaten in die Versorgungspraxis – davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse von Selumetinib für die patientenrelevanten Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit aus den Studien **SPRINKLE** ist in Tabelle 1-7, **SPRINT** in Tabelle 1-8 und **KOMET** Tabelle 1-9 dargestellt.

Tabelle 1-7: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene – Mortalität und Sicherheit** aus der Studie **SPRINKLE**

Endpunkt	Studie SPRINKLE (N = 36) Selumetinib 25 mg/m ² BID
Mortalität	
Gesamtmortalität	<i>Ereignisse</i> n/N (%)
	0/36 (0,0)
Sicherheit	
UE	<i>UE</i> n/N (%)
	36/36 (100,0)
	<i>SUE</i> n/N (%)
	2/36 (5,6)
	<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i> n/N (%)
	4/36 (11,1)
	<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i> n/N (%)
	0/36 (0,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Datenschnitt: 8. April 2024	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie SPRINT**

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID
Mortalität	
Gesamt mortalität	<i>Ereignisse n/N (%)</i>
	0/36 (0,0)
Morbidität	
Tumoransprechen	
Volumenänderung der Zielläsion	<i>Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion Mittelwert ± s Median</i>
	-26,51 ± 13,563 -27,85
	<i>Anzahl der Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % (%)</i>
	77,1
Ansprechen	<i>ORR n/N (%) [95 %-KI]</i>
	34/50 (68,0) [53,3; 80,5]
	<i>BOR n/N (%)</i>
	Vollständiges Ansprechen: 0/50 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 34/50 (68,0) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 3/50 (6,0) Stabile Erkrankung: 11/50 (22,0) Krankheitsprogression: 0/50 (0,0) Nicht beurteilbar: 2/50 (4,0)
	<i>TTR n/N (%) Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]</i>
	34/50 (68,0) 8,0 [4,0; 8,0]
	<i>DOR n/N (%)</i>
	Ansprechen mit nachfolgender Progression oder Tod: 8/34 (23,5) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 26/34 (76,5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID
PFS	<i>n/N (%)</i> <i>Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]</i>
	Progression: 10/50 (20,0) Progressionsfrei bis zum Datenschnitt: 40/50 (80,0) Median: n. e. [n. e.; n. e.]
Schmerzen	
NRS-11	<i>Schmerz des von den Patienten bestimmten PN</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 7/7 (100,0) [59,0; 100,0] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
	<i>NRS-11 – Schmerz des vom Prüfarzt bestimmten PN</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
	<i>NRS-11 – Gesamttumorschmerz</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
	<i>NRS-11 – Sonstige Schmerzen</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/6 (66,7) [22,3; 95,7] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 2/6 (33,3) [4,3; 77,7]
Zeit bis zur Schmerzlinderung	<i>Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) ohne erhöhte Schmerzmittelgabe</i> <i>n/N (%)</i> <i>Median (Monate) [95 %-KI]</i>
	14/34 (41,2) 1,87 [1,74; 3,55]
	<i>Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) oder verringerte Schmerzmittelgabe</i> <i>n/N (%)</i> <i>Median (Monate) [95 %-KI]</i>
	15/34 (44,1) 3,71 [1,87; n. e.]
PII	<i>PII – Selbstberichtet (8–18 Jahre)</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 12/31 (38,7) [21,8; 57,8] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 5/31 (16,1) [5,5; 33,7]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID	
	<i>PfII – Elternberichtet (5–18 Jahre)</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 25/45 (55,6) [40,0; 70,4] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 9/45 (20,0) [9,6; 34,6]	
Motorfunktion		
PROMIS	<i>PROMIS – Selbstberichtet (8–18 Jahre)</i> <i>n/N (%)</i>	
	<u>Mobilität</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 6/22 (27,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 3/22 (13,6)	
	<u>Obere Extremitäten</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 7/21 (33,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 5/21 (23,8)	
	<i>PROMIS – Elternberichtet (5–7 Jahre)</i> <i>n/N (%)</i>	
	<u>Mobilität</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 4/8 (50,0) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 1/8 (12,5)	
	<u>Obere Extremitäten</u> Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 3/8 (37,5) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 0/8 (0,0)	
	MMT	<i>MMT – Gesamt</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
		Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 2/30 (6,7) [0,8; 22,1] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/30 (3,3) [0,1; 17,2]
		<i>MMT – Unilateral obere Extremität</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/11 (9,1) [0,2; 41,3] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/11 (0,0) [0,0; 28,5]		
<i>MMT – Unilateral untere Extremität</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>		
Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/12 (8,3) [0,2; 38,5] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/12 (0,0) [0,0; 26,5]		
<i>MMT – Bilateral obere Extremitäten</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>		
Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/6 (0,0) [0,0; 45,9] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/6 (16,7) [0,4; 64,1]		
<i>MMT – Bilateral untere Extremitäten</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID
	Verbesserung ($\geq 0,75$ Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung ($\geq 0,75$ Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
ROM	<i>ROM – Gesamt Mittelwert $\pm s$</i>
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 97,73 \pm 168,154
	<i>ROM – Unilateral untere Extremität Mittelwert $\pm s$</i>
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -4,00 \pm 50,107
	<i>ROM – Unilateral obere Extremität Mittelwert $\pm s$</i>
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 123,00 \pm 181,054
	<i>ROM – Bilateral untere Extremität Mittelwert $\pm s$</i>
	Keine ausreichenden Daten für die Analyse zu Zyklus 49 verfügbar
	<i>ROM – Bilateral obere Extremität Mittelwert $\pm s$</i>
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 199,67 \pm 225,567
Grooved Pegboard-Test	<i>Grooved Pegboard Test – Z-Score – PN beeinträchtigte Hand Mittelwert $\pm s$</i>
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,39 \pm 1,646
Greifkraft und Schlüsselgriff	<i>Greifkraft – linke Hand (in kg) Mittelwert $\pm s$</i>
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 10,09 \pm 16,103
	<i>Greifkraft – rechte Hand (in kg) Mittelwert $\pm s$</i>
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 13,06 \pm 15,412
	<i>Schlüsselgriff – unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (in kg) Mittelwert $\pm s$</i>
	Veränderung Zyklus 37 gegenüber Baseline: 6,19 \pm 9,457
Beinlängen-diskrepanz	<i>Unterschied in der Beinlänge (cm) Mittelwert $\pm s$</i>
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,01 \pm 1,387

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID
Sehfähigkeit	<i>Sehtest – HOTV-Tafel – rechtes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/5 (20,0) [0,5; 71,6]
	<i>Sehtest – HOTV-Tafel – linkes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 3/5 (60,0) [14,7; 94,7]
	<i>Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – rechtes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): – Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): –
	<i>Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – linkes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
	<i>Exophthalmometrie – rechtes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 2 mm): 2/7 (28,6) [3,7; 71,0] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]
	<i>Exophthalmometrie – linkes Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]
	<i>Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigt Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
	<i>Exophthalmometrie – nicht beeinträchtigt Auge</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 2 mm): 3/7 (42,9) [9,9; 81,6] Verschlechterung (≥ 2 mm): 6/7 (85,7) [42,1; 99,6]
Atemfunktion	<i>Einsekundenkapazität (FEV_{1/0.75})</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 15 %): 9/11 (81,8) [48,2; 97,7] Verschlechterung (≥ 15 %): 2/11 (18,2) [2,3; 51,8]

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID
	<i>R₂₀</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3] Verschlechterung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3]
	<i>AHI (Events/Schlafstunde)</i> <i>Mittelwert ± s</i>
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: +0,575 ± 1,4614
Darm- und Blasenfunktion	<i>DVQ – Selbstberichtet</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
	<i>DVQ – Elternberichtet</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 3/8 (37,5) [8,5; 75,5] Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 1/8 (12,5) [0,3; 52,7]
Allgemeiner Gesundheitszustand	
Symptomcheckliste	<i>Verbesserung der Symptome der Symptomcheckliste</i>
	Je nach Symptom Verbesserung um mindestens eine Kategorie bei 2 % – 51 % der Patienten
6MWT	<i>6MWT</i> <i>n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 30 m): 20/31 (64,5) [45,4; 80,8] Verschlechterung (≥ 30 m): 17/31 (54,8) [36,0; 72,7]
GIC	<i>GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorschmerz</i> <i>n/N (%)</i>
	Verbesserung ^a : 25/31 (80,6) Verschlechterung ^b : 1/31 (3,2)
	<i>GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtschmerz</i> <i>n/N (%)</i>
	Verbesserung ^a : 23/31 (74,2) Verschlechterung ^b : 1/31 (3,2)
	<i>GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität</i> <i>n/N (%)</i>
	Verbesserung ^a : 27/31 (87,1) Verschlechterung ^b : 0/31 (0,0)
	<i>GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorschmerz</i> <i>n/N (%)</i>
	Verbesserung ^a : 11/15 (73,3) Verschlechterung ^b : 1/15 (6,7)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m ² BID
	<i>GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Gesamtschmerz n/N (%)</i>
	Verbesserung ^a : 10/15 (66,7) Verschlechterung ^b : 2/15 (13,3)
	<i>GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität n/N (%)</i>
	Verbesserung ^a : 13/15 (86,7) Verschlechterung ^b : 0/15 (0,0)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
	<i>PedsQL: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtscore n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 13/31 (41,9) [24,5; 60,9] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 7/31 (22,6) [9,6; 41,1]
	<i>PedsQL: Elternberichtet (3–7 Jahre) – Gesamtscore n/N (%) [95 %-KI]</i>
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 12/16 (75,0) [47,6; 92,7] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 5/16 (31,3) [11,0; 58,7]
Sicherheit	
	<i>UE n/N (%)</i>
	49/50 (98,0)
	<i>SUE n/N (%)</i>
	15/50 (30,0)
	<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) n/N (%)</i>
	34/50 (68,0)
	<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE n/N (%)</i>
	6/50 (12,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“. b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“. Datenschnitt: 31. März 2021	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene – Mortalität, Morbidität und Sicherheit aus der Studie KOMET**

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität	
Gesamt mortalität	0,0 % vs. 0,0 %
	RR: n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.
Morbidität	
Tumoransprechen	
Volumenänderung der Zielläsion	<i>Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml) – Zyklus 12, Tag 28</i>
	71,83 % vs. 71,62 % LS-Mean-Differenz: -75,55 [-112,94; -38,16]; < 0,001 Hedges'g: -0,71 [-1,11; -0,31]
	<i>Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml) – Über die randomisierte Phase</i>
	91,55 % vs. 95,95 % LS-Mean-Differenz: -59,13 [-82,48; -35,77]; < 0,001 Hedges'g: -0,76 [-1,12; -0,41]
	<i>Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Zyklus 12, Tag 28</i>
	71,83 % vs. 71,62 % LS-Mean-Differenz: -10,69 [-17,84; -3,55]; 0,004 Hedges'g: -0,53 [-0,92; -0,13]
	<i>Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Über die randomisierte Phase</i>
	91,55 % vs. 95,95 % LS-Mean-Differenz: -11,16 [-14,23; -8,08]; < 0,001 Hedges'g: -1,09 [-1,46; -0,73]
	<i>Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion</i>
	91,55 % vs. 95,95 % LS-Mean-Differenz: -11,14 [-15,48; -6,79]; < 0,001 Hedges'g: -0,76 [-1,12; -0,41]
	<i>Patienten mit einer Verringerung der Zielläsion um ≥ 20 % – Zyklus 12, Tag 28</i>
	27,5 % vs. 3,8 % RR: 7,27 [1,74; 30,42]; < 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Ansprechen	<i>ORR – Zyklus 16, Tag 28</i>
	19,7 % vs. 5,4 %
	ARR: 14,3 [3,8; 25,8] ^a ; 0,011 ^b
Schmerzen	
PAINS-pNF – chronischer Schmerz	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um $\geq 1,5$ Punkte – Hauptanalyse</i>
	55,88 % vs. 29,73 % HR: 2,34 [1,38; 3,98]; 0,003
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um $\geq 1,5$ Punkte – Hauptanalyse</i>
	4,41 % vs. 10,81 % HR: 0,36 [0,09; 1,34]; 0,159
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte – Sensitivitätsanalyse</i>
	38,24 % vs. 22,97 % HR: 1,93 [1,04; 3,57]; 0,056
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte – Sensitivitätsanalyse</i>
4,41 % vs. 4,05 % HR: 1,05 [0,21; 5,23]; 0,930	
PAINS-pNF – Schmerzspitze	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze um $\geq 1,5$ Punkte (Hauptanalyse) bzw. ≥ 2 Punkte (Sensitivitätsanalyse)^c</i>
	74,65 % vs. 56,76 % HR: 1,61 [1,07; 2,42]; 0,017
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze um $\geq 1,5$ Punkte (Hauptanalyse) bzw. ≥ 2 Punkte (Sensitivitätsanalyse)^c</i>
	7,04 % vs. 14,86 % HR: 0,48 [0,17; 1,39]; 0,157
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen	<i>Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Hauptanalyse</i>
	38,24 % vs. 23,94 % HR: 1,85 [0,98; 3,48]; 0,073
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Sensitivitätsanalyse I</i>
	38,24 % vs. 22,54 % HR: 1,92 [1,01; 3,65]; 0,052

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Sensitivitätsanalyse II</i>
	38,24 % vs. 23,61 % HR: 1,90 [1,02; 3,56]; 0,067
Schmerz anhand PGIC 1 – chronischer Schmerz	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes^d – Hauptanalyse</i>
	79,41 % vs. 63,51 % HR: 1,68 [1,13; 2,50]; 0,012
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes^e – Hauptanalyse</i>
	19,12 % vs. 35,14 % HR: 0,51 [0,26; 0,99]; 0,0496
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes^f – Sensitivitätsanalyse</i>
	51,47 % vs. 35,14 % HR: 1,74 [1,04; 2,89]; 0,033
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes^g – Sensitivitätsanalyse</i>
8,82 % vs. 12,16 % HR: 0,70 [0,25; 1,98]; 0,515	
Schmerz anhand PGIC 1 – Schmerzspitze	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze^d – Hauptanalyse</i>
	83,82 % vs. 63,51 % HR: 1,88 [1,27; 2,78]; 0,001
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze^e – Hauptanalyse</i>
	23,53 % vs. 37,84 % HR: 0,60 [0,32; 1,11]; 0,101
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze^f – Sensitivitätsanalyse</i>
	54,41 % vs. 35,14 % HR: 1,85 [1,12; 3,07]; 0,015
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze^g – Sensitivitätsanalyse</i>
10,29 % vs. 16,22 % HR: 0,62 [0,24; 1,59]; 0,318	
Schmerz anhand PGIC 2 – chronischer Schmerz	<i>Verbesserung^d des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28 – Hauptanalyse</i>
	61,40 % vs. 29,31 % RR: 2,09 [1,34; 3,28]; 0,001

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
	<i>Verschlechterung^e des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28 – Hauptanalyse</i>
	5,26 % vs. 15,52 % RR: 0,34 [0,10, 1,19]; 0,125
	<i>Verbesserung^f des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28 – Sensitivitätsanalyse</i>
	43,86 % vs. 17,24 % RR: 2,54 [1,35; 4,80]; 0,002
	<i>Verschlechterung^g des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28 – Sensitivitätsanalyse</i>
	1,75 % vs. 5,17 % RR: 0,34 [0,04; 3,17]; 0,618
Schmerz anhand PGIC 2 – Schmerzspitze	<i>Verbesserung^d der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28 – Hauptanalyse</i>
	59,65 % vs. 31,03 % RR: 1,92 [1,24; 2,98]; 0,003
	<i>Verschlechterung^e der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28 – Hauptanalyse</i>
	5,26 % vs. 18,97 % RR: 0,28 [0,08; 0,94]; 0,043
	<i>Verbesserung^f der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28 – Sensitivitätsanalyse</i>
	47,37 % vs. 17,24 % RR: 2,75 [1,47; 5,14]; 0,001
	<i>Verschlechterung^g der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28 – Sensitivitätsanalyse</i>
3,51 % vs. 5,17 % RR: 0,68 [0,12; 3,91]; 1,000	
Schmerz anhand PGIS – chronischer Schmerz	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung^h des chronischen Schmerzes</i>
	64,18 % vs. 56,94 % HR: 1,53 [0,99; 2,36]; 0,244
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterungⁱ des chronischen Schmerzes</i>
	23,88 % vs. 25,00 % HR: 0,92 [0,47; 1,81]; 0,815
Schmerz anhand PGIS – Schmerzspitze	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung^h der Schmerzspitze</i>
	83,58 % vs. 59,72 % HR: 2,08 [1,38; 3,13]; 0,002
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterungⁱ der Schmerzspitze</i>
	13,43 % vs. 26,39 % HR: 0,53 [0,24; 1,18]; 0,087

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Schmerz anhand der Schmerzmedikation	<i>Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um $\geq 0,5$ Punkte^j</i>
	8,45 % vs. 19,72 % HR: 0,44 [0,17; 1,14]; 0,065
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt</i>
	33,80 % vs. 22,54 % HR: 1,80 [0,95; 3,40]; 0,080
	<i>Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt^k</i>
	2,82 % vs. 4,23 % HR: 0,73 [0,12; 4,40]; 0,684
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes</i>
	30,88 % vs. 16,67 % HR: 1,97 [0,96; 4,03]; 0,044
	<i>Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes</i>
	26,47 % vs. 33,33 % HR: 0,73 [0,39; 1,34]; 0,336
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz basierend auf der Bewertung des Prüfarztes</i>
	27,94 % vs. 15,28 % HR: 1,83 [0,87; 3,87]; 0,067
	<i>Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz basierend auf der Bewertung des Prüfarztes^l</i>
13,24 % vs. 22,22 % HR: 0,50 [0,22; 1,15]; 0,147	
Motorfunktion	
PROMIS	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 5,85$ Punkte</i>
	40,63 % vs. 40,85 % HR: 0,88 [0,52; 1,50]; 0,730
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte</i>
	10,94 % vs. 8,45 % HR: 1,31 [0,44; 3,90]; 0,645

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	
Allgemeiner Gesundheitszustand		
EQ-5D VAS	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 Punkte</i>	
	42,19 % vs. 35,21 % HR: 1,24 [0,71; 2,14]; 0,557	
	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte</i>	
	35,94 % vs. 21,13 % HR: 1,85 [0,96; 3,55]; 0,070	
	PII-pNF	<i>Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung $\geq 0,9$ Punkte</i>
		64,18 % vs. 59,72 % HR: 1,06 [0,69; 1,63]; 0,702
<i>Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung $\geq 0,9$ Punkte</i>		
16,42 % vs. 22,22 % HR: 0,76 [0,35; 1,64]; 0,456		
Sicherheit^m		
UE		<i>Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)</i>
	32,39 % vs. 17,57 % RR: 1,84 [1,01; 3,35]; 0,054	
	<i>SUE</i>	
	14,08 % vs. 12,16 % RR: 1,16 [0,50; 2,68]; 0,808	
	<i>Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE</i>	
	12,68 % vs. 6,76 % RR: 1,88 [0,66; 5,33]; 0,269	
<p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>a: 2-seitiges KI nach Miittinen-Nurminen (Score)-Methode.</p> <p>b: Exakter Test nach Fisher ($\alpha = 0,047$).</p> <p>c: Da die Analysen zur Schmerzspitze auf ganzzahligen Werten beruhen (maximaler PAINS-pNF-Wert für Schmerzspitzen), sind die Analysen bzw. Ergebnisse mit 1,5 Punkten und 2 Punkten identisch.</p> <p>d: Antwortkategorien „viel besser“ oder „moderat besser“ oder „ein wenig besser“.</p> <p>e: Antwortkategorien „viel schlechter“ oder „moderat schlechter“ oder „ein wenig schlechter“.</p> <p>f: Antwortkategorien „viel besser“ oder „moderat besser“.</p> <p>g: Antwortkategorien „viel schlechter“ oder „moderat schlechter“.</p> <p>h: Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie.</p> <p>i: Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie.</p> <p>j: Komponente der Sensitivitätsanalyse I des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“.</p> <p>k: Komponente der Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
<p>l: Komponente der Sensitivitätsanalyse II des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“.</p> <p>m: Die Gesamtrate jeglicher UE wird ergänzend dargestellt.</p> <p>Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UE nach SOC und PT können nicht bzw. nur eingeschränkt in den Evidenztransfer einbezogen werden. Die entsprechenden Ergebnisse sind im Nutzenbewertungsverfahren unter der Vorgangsnummer 2025-11-15-D-1266 sowie im Anhang 4-G dargestellt.</p> <p>Datenschnitt: 05. August 2024</p>	

Mortalität

Patienten mit NF1 haben, vor allem aufgrund eines erhöhten Lebenszeitriskos für die Entwicklung bösartiger Tumoren, eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patienten mit NF1 liegt bei 54 bis 59 Jahren. Aufgrund des hohen Sterbealters, und da es sich bei den PN selbst nicht um maligne Tumoren handelt, stellt die Mortalität in dem hier vorliegenden bewertungsrelevanten pädiatrischen AWG nicht die wesentliche Krankheitslast dar. Bei Patienten mit NF1 im Kindes- und Jugendalter wird noch nicht mit einer, gegenüber der Allgemeinbevölkerung, signifikant erhöhten Mortalität gerechnet. Todesfälle wurden in den beiden pädiatrischen Studien **SPRINKLE** (Zulassungsstudie für das vorliegende AWG) und **SPRINT** über die Erfassung der Sicherheit erhoben. Auch in der Studie **KOMET** für die erwachsenen Patienten erfolgte die Erhebung über UE mit Todesfolge. In allen drei Studien traten bis zum jeweiligen Datenschnitt keine Todesfälle unter der Behandlung mit Selumetinib auf.

Fazit zur Endpunktkategorie Mortalität

Aufgrund des Stellenwertes im vorliegenden bewertungsrelevanten pädiatrischen AWG wird die Endpunktkategorie **Mortalität nicht zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens** von Selumetinib herangezogen.

Morbidität*Volumenänderung der PN*

Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wächst das Volumen der PN kontinuierlich. Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren fällt die Progression von PN aufgrund des inversen Zusammenhangs zwischen Alter und Wachstumsgeschwindigkeit besonders ins Gewicht. Die kontinuierliche Zunahme des Volumens bestimmt die klinische Ausprägung und führt in dieser Entwicklungsphase unmittelbar zu Funktionsverlusten (u. a. Motorik, Atemfunktion, Sehfähigkeit) und Entstellung. Zugleich erhöht die Nähe zu Atemwegen, Gefäßen und viszerale Strukturen das Risiko für akute, potenziell lebensbedrohliche Komplikationen (z. B. Atemwegsverlegung, Blutungen) sowie eine anhaltende psychische

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Belastung. Da spontane Volumenreduktionen von PN bei Kindern und Jugendlichen weder in Studien noch in der klinischen Praxis beobachtet werden, hat die Reduktion des Tumorumfanges in dieser Altersgruppe eine besondere Bedeutung als unmittelbar patientenrelevanter Therapieeffekt gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV. Diese Einschätzung wird auch seitens des G-BA geteilt.

In der Studie **SPRINT** zeigte sich, unter der Behandlung mit Selumetinib, die prozentuale Abnahme des Volumens der Zielläsion bis zu Zyklus 37 und blieb bis Zyklus 67 in einem Bereich von etwa -22 % bis -29 % stabil. Mit Ausnahme des Zyklus 5 konnte zu jeder Visite eine mediane Volumenreduktion der Ziel-PN um mindestens 20 % erzielt werden. So betrug die durchschnittliche beste erreichte prozentuale Volumenreduktion aller Patienten auch bei längerer Nachbeobachtung zum aktuellen Datenschnitt insgesamt -26,51 % ± 13,563 %. Bei 77,1 %, und somit der deutlichen Mehrheit der Studienteilnehmer, wurde eine Reduktion von über 20 % beobachtet.

Diese Volumenreduktion der PN geht mit einer beträchtlichen, relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes für die Patienten einher: Sie profitieren insbesondere durch die Verkleinerung der großen, äußerlich sichtbaren Tumoren, die zu schweren Entstellungen führen und die in der Studie **SPRINT** 88,0 %, der Patienten betrafen. Des Weiteren werden Symptome gelindert, die direkt durch die PN und deren tumorbedingte Raumforderung ausgelöst werden. In der Regel steigt die Morbidität mit zunehmendem Volumen der PN, sodass eine Volumenreduktion sowie das Verhindern des weiteren Wachstums von höchster Relevanz für die Patienten ist.

In der Studie **KOMET** zeigte sich für mehrere Endpunkte zur Volumenänderung der Zielläsion ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC, die im Folgenden dargestellt werden:

Für den Endpunkt „absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline“ betrug die Veränderung gegenüber Baseline zu Zyklus 12, Tag 28 im Selumetinib/BSC-Arm -67,01 (SE: 14,99) gegenüber 8,54 (SE: 14,20) im Placebo/BSC-Arm. Die LS-Mean-Differenz betrug -75,55 [-112,94; -38,16]; $p < 0,001$ zugunsten von Selumetinib/BSC. Über die randomisierte Phase betrug die Veränderung gegenüber Baseline im Selumetinib/BSC-Arm -50,15 (SE: 9,64) gegenüber 8,98 (SE: 9,06) im Placebo/BSC-Arm. Die LS-Mean-Differenz betrug -59,13 [-82,48; -35,77]; $p < 0,001$ zugunsten von Selumetinib/BSC.

Für den Endpunkt „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline“ betrug die Veränderung gegenüber Baseline zu Zyklus 12, Tag 28 im Selumetinib/BSC-Arm -11,44 (SE: 2,86) gegenüber -0,74 (SE: 2,71) im Placebo/BSC-Arm. Die LS-Mean-Differenz betrug -10,69 [-17,84; -3,55]; $p = 0,004$ zugunsten von Selumetinib/BSC. Über die randomisierte Phase betrug die Veränderung im Selumetinib/BSC-Arm -10,27 (SE: 1,27) gegenüber 0,88 (SE: 1,19) im Placebo/BSC-Arm. Die LS-Mean-Differenz betrug -11,16 [-14,23; -8,08]; $p < 0,001$ zugunsten von Selumetinib/BSC.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion“ betrug die Veränderung gegenüber Baseline im Selumetinib/BSC-Arm -15,32 (SE: 1,81) gegenüber -4,18 (SE: 1,71) im Placebo/BSC-Arm. Die LS-Mean-Differenz betrug -11,14 [-15,48; -6,79]; $p < 0,001$ zugunsten von Selumetinib/BSC.

Für den Endpunkt „Verringerung der Zielläsion um $\geq 20\%$ “ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. RR 7,27 [1,74; 30,42]; $p < 0,001$. Die Wahrscheinlichkeit einer Verringerung der Zielläsion um $\geq 20\%$ war entsprechend unter Selumetinib/BSC über 7-mal höher als Placebo/BSC-Arm.

Ansprechen

Das Ansprechen stellt einen wichtigen Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolgs dar, da durch das Ansprechen des Tumors die Ursache der Krankheitslast für den Patienten reduziert wird.

Ein bestätigtes partielles Tumoransprechen ($\geq 20\%$ Verringerung des Volumens der Zielläsion) zeigten insgesamt 68,0 % (34/50) der Patienten in der Studie **SPRINT**. Zusätzlich konnte bei 22,0 % eine Stabilisierung des PN erreicht werden, was bereits einen Behandlungserfolg im AWG darstellt. Im Median wurde das Tumoransprechen nach acht Zyklen unter Selumetinib erreicht und kann zudem als langanhaltend charakterisiert werden. Im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt (32 Zyklen) konnte die maximale DOR zum Datenschnitt vom 31. März 2021 deutlich auf 64 Zyklen erhöht werden. Die mediane DOR wurde zum aktuellen Datenschnitt noch nicht erreicht.

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die ORR (gemessen zu Zyklus 16, nachdem ab Zyklus 12 alle Patienten des Placebo-Arms in den Selumetinib-Arm gewechselt haben), die kombinierte Rate aus bestätigtem vollständigem Ansprechen und bestätigtem partiellem Ansprechen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (19,7 % vs. 5,4 %; ARR 14,3 [3,8; 25,8]; $p = 0,011$). Die Wahrscheinlichkeit ein objektives Ansprechen zu erreichen war unter Selumetinib/BSC somit ca. 3,6-mal höher als unter Placebo/BSC. Bei 86 % bzw. 71 % der Patienten mit bestätigtem Ansprechen hielt das Ansprechen mind. 6 bzw. 8 Monate an, sodass ein lang anhaltender Nutzen gegeben war. Die TTR war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC deutlich verkürzt (annähernd vierfach schneller). Die Wahrscheinlichkeit für Progress war unter Selumetinib/BSC nur halb so häufig als unter Placebo/BSC.

PFS

Therapieziele im AWG sind unter anderem die Verzögerung der Krankheitsprogression sowie die Verbesserung der Schmerzen und des gegenwärtigen Gesundheitszustands. Ein PFS-Ereignis (Tod oder Krankheitsprogression) bedeutet nicht nur eine Verschlechterung der tumorbedingten Symptomatik infolge der Zunahme des Tumolvolumens, sondern geht in der Regel auch mit weiteren Nebenwirkungen einher. Das Fehlen weiterer medikamentöser und kausaler Behandlungsmöglichkeiten führt zur Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Folglich ist das PFS patientenrelevant.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Studienverlauf der Studie **SPRINT**, mit einer maximalen Beobachtungszeit von fast sechs Jahren bis zum Datenschnitt vom 31. März 2021 (72 Zyklen, je 28 Tage), waren nur zehn Patienten (20,0 %) progredient. Bedingt durch die geringe Anzahl an Progressionsereignissen wurde der Median für diesen Zeitraum noch nicht erreicht. Bei vier der zehn Patienten zeigt sich, dass die Volumenwerte der Ziel-PN trotz Krankheitsprogression unterhalb des Ausgangswertes bei Behandlungsbeginn mit Selumetinib liegen. Folglich weisen diese Patienten durch die initiale Volumenreduktion weiterhin eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Studienstart ohne kausale Behandlungsmöglichkeit auf.

Schmerz

PN verursachen häufig Schmerzen, die trotz analgetischer Therapie den Alltag der Patienten deutlich einschränken. PN können neuropathische Schmerzen und neurologische Dysfunktionen verursachen, die von leichten sensorischen Veränderungen bis hin zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen, wie einer kompletten Myelopathie, reichen. Schmerz ist ein zentrales und äußerst belastendes Symptom von PN bei NF1. Die Ausprägung ist von der Lokalisation sowie vom Volumen der PN abhängig. Die physische und die psychische Lebensqualität der Betroffenen ist erheblich eingeschränkt. Im Kleinkindalter wirken Schmerzen aufgrund begrenzter Bewältigungsstrategien und fehlender patientenberichtete Angaben besonders störend auf altersgemäße Entwicklung. Entsprechend ist die frühzeitige Schmerzreduktion in dieser Altersgruppe von besonderer klinischer Bedeutung. Eine Schmerzlinderung beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV direkt patientenrelevant.

Entsprechend hervorzuheben ist in der Studie **SPRINT** die schnell einsetzende (ab Zyklus 3), deutliche und anhaltende Linderung der Schmerzen der Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib. Mittels Schmerzbeurteilung anhand der NRS-11 wurden für die tumorassoziierten-Schmerzkategorien statistisch signifikante Verbesserungen in der Schmerzintensität zu jedem Erhebungszeitpunkt festgestellt. Hinsichtlich der Kategorie der sonstigen Schmerzen waren signifikante Effekte ab Zyklus 13 zu beobachten. Zudem wurden die Ergebnisse anhand der Responderanalysen bestätigt. Im Studienverlauf erzielten 67,7 % der Patienten für ein selbstgewähltes PN, welches identisch mit der Auswahl des Prüfarztes war, während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes (Verringerung ≥ 2 Punkte). Eine Reduktion der Schmerzen zeigte sich ebenfalls bei 60,0 % für ein vom Prüfarzt bestimmtes PN, bei 53,8 % für den Gesamttumorschmerz und bei 65,4 % für sonstige Schmerzen. Eine Verschlechterung des Schmerzes um ≥ 2 Punkte in den tumorassoziierten-Schmerzkategorien trat nur bei 12,9 bis 20,0 % der Patienten über den Studienverlauf auf und folglich deutlich seltener im Vergleich zu einer klinisch relevanten Verbesserung. Bei Betrachtung der Patienten, welche ein anderes Ziel-PN als der Arzt gewählt haben, konnte für das selbstbestimmte PN bei allen Patienten (100,0 %) eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes anhand der NRS-Skala festgestellt werden.

Die Verbesserung der Schmerzsymptomatik wurde auch mit einem zweiten Erhebungsinstrument in der Studie **SPRINT** festgestellt. Eine klinisch relevante Verbesserung der Beeinträchtigung des Alltags durch die PN-assoziierten Schmerzen mittels PII um 0,9 Punkte (15 % der Skalenspannweite) wurde für den selbstberichteten PII von 38,7 % der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten und für den elternberichteten PII von 55,6 % der Patienten erreicht. Eine Verschlechterung um mindestens 0,9 Punkte trat sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII je Visite bei unter 10 % der Patienten ein. Diese positiven therapeutischen Effekte durch Selumetinib konnten durch die MMRM-Analyse bestätigt werden, in welcher sich statistisch signifikante Verbesserungen sowohl für den selbstberichteten PII als auch für den elternberichteten PII zu jedem Erhebungszeitpunkt unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten.

Insgesamt zeigt sich anhand der beiden Erhebungsinstrumente, dass sich die Schmerzsymptomatik durch die Behandlung mit Selumetinib in allen Schmerzkategorien klinisch relevant verbesserte und unmittelbar mit der Behandlung mit Selumetinib eintrat. Die einsetzende Volumenreduktion führt zu strukturellen Veränderungen der PN, sodass eine Schmerzlinderung bereits vor Erreichen der maximalen Volumenreduktion eintreten kann.

Obwohl in der Studie **KOMET** in beiden Armen eine adäquate Schmerzmedikation im Rahmen von BSC eingesetzt wurde, zeigten sich unter Selumetinib beträchtliche Vorteile bei der Verbesserung chronischer Schmerzen und Schmerzspitzen über mehrere Endpunkte hinweg.

Die Daten der Studie **KOMET** zeigen, dass im AWG Schmerzen unter Selumetinib kausal und nicht lediglich symptomatisch behandelt werden konnten. Diesbezüglich zeigten sich in mehreren Endpunkten statistisch signifikante Vorteile von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC sowohl hinsichtlich chronischer Schmerzen als auch hinsichtlich Schmerzspitzen.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes“ zeigte sich in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC mehr als doppelt so hoch (HR [95 %-KI], p-Wert: 2,34 [1,38; 3,98]; 0,003).

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze wurde um 61 % (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,61 [1,07; 2,42]; 0,017) gegenüber Placebo/BSC erhöht. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sind identisch zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse. Die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes wurde um 68 % in der Hauptanalyse (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,68 [1,13; 2,50]; 0,012) und um 74 % in der Sensitivitätsanalyse (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,74 [1,04; 2,89]; 0,033) gegenüber Placebo/BSC erhöht.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC in der Hauptanalyse. Das Risiko einer erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes wurde um 49 % (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,51 [0,26; 0,99]; 0,0496) gegenüber Placebo/BSC reduziert.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse. Die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze wurde um 88 % in der Hauptanalyse (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,88 [1,27; 2,78]; 0,001) und um 85 % in der Sensitivitätsanalyse (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,85 [1,12; 3,07]; 0,015) gegenüber Placebo/BSC erhöht.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verbesserung des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des chronischen Schmerzes war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC mehr als doppelt so hoch (Hauptanalyse (RR [95 %-KI], p-Wert: 2,09 [1,34; 3,28]; 0,001); Sensitivitätsanalyse (RR [95 %-KI], p-Wert: 2,54 [1,35; 4,80]; 0,002)).

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verbesserung der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Schmerzspitze war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC fast doppelt so hoch (Hauptanalyse (RR [95 %-KI], p-Wert: 1,92 [1,24; 2,98]; 0,003)). In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich diesbezüglich eine noch höhere Wahrscheinlichkeit (RR [95 %-KI], p-Wert: 2,75 [1,47; 5,14]; 0,001) gegenüber Placebo/BSC.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC mehr als doppelt so hoch (HR [95 %-KI], p-Wert: 2,08 [1,38; 3,13]; 0,002).

Für den Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC fast doppelt so hoch (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,97 [0,96; 4,03]; 0,044).

Motorfunktion

PN können je nach Lokalisation die ROM von Gelenken einschränken und Schmerzen bei Bewegung verursachen. Dies führt in der frühkindlichen Entwicklungsphase zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der motorischen Funktion, da in diesem Alter zentrale motorische Basisfähigkeiten (Aufrichten, freies Stehen und Gehen, altersgerechte Greif- und Haltefunktionen) erworben werden. Die Einschränkungen wirken sich damit unmittelbar auf den Alltag und die altersgemäße Entwicklung aus und erhöhen den Unterstützungsbedarf durch Bezugspersonen. Eine Verbesserung der Motorfunktion beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant. In früheren Verfahren wurde der Endpunkt Motorfunktion vom G-BA als patientenrelevant eingeschätzt.

PROMIS

In der Studie **SPRINT** zeigte sich eine deutliche Verbesserung unter der Behandlung mit Selumetinib gemäß dem PROMIS-Fragebogen für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten auf. Für den selbstberichteten PROMIS (fünf bis 18 Jahre) berichteten 27,3 % bzw. 33,3 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 4,8 Punkte für die Itembänke Mobilität bzw. obere Extremitäten. Für den elternberichteten PROMIS (fünf bis 18 Jahre) waren es jeweils 58,1 % und 36,7 % der Patienten. Auch bei differenzierter Betrachtung der Alterskategorien fünf bis sieben Jahre und acht bis 18 Jahre zeigten sich vergleichbare Anteile hinsichtlich einer Verbesserung. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat über den Studienverlauf für den selbstberichteten und elternberichteten PROMIS (fünf bis 18 Jahre) mit 0,0 bis 23,8 % deutlich seltener auf. Anhand der Ergebnisse aus dem PROMIS-Fragenbogen zeigt sich daher eine beträchtliche Verbesserung der Motorfunktion durch die Behandlung mit Selumetinib.

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die Endpunkte „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

MMT

Die Kraft der Muskelgruppen im selben Körperquadranten wie das PN, gemessen mittels MMT, verbesserte sich im zeitlichen Verlauf der Studie **SPRINT** unter der Behandlung mit Selumetinib. So konnte zu Zyklus 49 für den MMT-Gesamtscore eine Verbesserung der Punktzahl um durchschnittlich $0,34 \pm 0,254$ Punkte festgestellt werden. Diese Verbesserung der Muskelkraft anhand des MMT-Gesamtscore konnte auch anhand des MMRM-Modells bestätigt werden, welches durch die Altersadjustierung nicht nur auf das Wachstum des Kindes allein zurückgeführt werden kann. Der MID von 0,75 Punkten wird jedoch von den meisten Patienten nicht erreicht. Auch die ROM der Gelenke im selben Körperquadranten wie das PN verbesserte sich während der Behandlung mit Selumetinib leicht (Erhöhung um $97,73 \pm 168,154$ Grad bis Zyklus 49). Diese Verbesserung der ROM wurde durch die Analyse mittels MMRM bestätigt.

Grooved Pegboard-Test

Die mittlere benötigte Zeit für den Geschicklichkeitstest Grooved Pegboard-Test sowie auch der Z-Score und die Anzahl der fallengelassenen Stifte wies im Studienverlauf der Studie **SPRINT** Schwankungen auf. Die bis zu Zyklus 25 beobachtete Verbesserung im vorherigen Datenschnitt konnte auch zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 bestätigt werden. Es konnten leichte bis moderate Verbesserungen (geringere Punktwerte, kürzere Ausführungszeiten) im Zeitverlauf über einen längeren Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

Greifkraft und Schlüsselgriff

Die Greifkraft verbesserte sich im Studienverlauf der Studie **SPRINT** unter Behandlung mit Selumetinib für die linke Hand um durchschnittlich $10,09 \pm 16,103$ kg und für die rechte Hand um durchschnittlich $13,06 \pm 15,412$ kg bis zum Zyklus 49. Dies entspricht einer mittleren Verbesserung von jeweils 78 % bzw. 90 % gegenüber dem Ausgangswert. Die Kraft des Schlüsselgriffs blieb im Studienverlauf stabil.

Atemfunktion

Die PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind, können die Atemfunktion der Patienten erheblich einschränken und in seltenen Fällen einen lebensbedrohlichen Zustand hervorrufen. Eine Verbesserung der Atemfunktion beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant.

Durch die Behandlung mit Selumetinib kann die Atemfunktion der Patienten mit Atemwegs-PN gesteigert werden. Unter der Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich die $FEV_{1/0.75}$ – für Kinder im Vorschulalter wird das $FEV_{0.75}$ betrachtet – in der Studie **SPRINT** um die klinische Relevanzschwelle von 15 % des Ausgangswertes bei 81,8 % der Patienten. Eine Verschlechterung um die klinische Relevanzschwelle erlangten nur 18,2 % der Patienten im Studienverlauf.

Der R_{20} verbesserte sich bei 50,0 % der Patienten um einen klinisch relevanten Schwellenwert von mindestens 15 % des Ausgangswertes. Eine Verschlechterung um 15 % konnte ebenso bei 50 % der Patienten festgestellt werden.

Insgesamt trat eine Verbesserung der Atemfunktion bei Patienten mit PN der Atemwege auf, insbesondere in Bezug auf die Erhöhung der $FEV_{1/0.75}$.

Sehfähigkeit

Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN im Augen-/Orbitalbereich können PN durch Ptosis, orbitale Infiltration oder Beeinträchtigung des Sehwegs die Sehfähigkeit (einschließlich Sehschärfe, Fixation, Verfolgung und Binokularfunktion) erheblich limitieren. In dieser Entwicklungsphase ist eine intakte Sehfunktion zentral für die altersgemäße Entwicklung von Orientierung, Hand-Augen-Koordination, Mobilität und sozialer Interaktion. Einschränkungen wirken sich unmittelbar auf den Alltag und das Erreichen wesentlicher Entwicklungsschritte aus. Eine Verbesserung der Sehfähigkeit wird durch die Patienten direkt wahrgenommen, beschreibt eine Verbesserung des

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheitszustandes und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant. Auch vom G-BA wurde die Sehschärfe in früheren Nutzenbewertungsverfahren als unmittelbar patientenrelevant angesehen.

Die Sehschärfe der Patienten, gemessen mittels HOTV- oder Teller-Acuity-Sehtest, blieb im Studienverlauf der Studie **SPRINT** stabil. Jedoch zeigte sich für den Exophthalmus, das krankhafte Hervortreten des Auges aus der Augenhöhle, über den Studienverlauf eine Zunahme des Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung (Verringerung von mindestens 2 mm) unter der Behandlung mit Selumetinib. Damit einhergehend nahm der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung stetig ab. Insgesamt zeigen sich anhand der erzielten Effekte auf Basis der kleinen Subpopulationen positive Tendenzen unter der Behandlung mit Selumetinib.

Darm- und Blasenfunktion

Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN im Bereich von Darm oder Blase können durch mechanische Kompression oder neuropathische Beeinflussung an einer Störung der Darm- und Blasenfunktion leiden. In dieser Entwicklungsphase äußert sich dies klinisch u. a. als schmerzhafte Obstipation/Stuhlverhalt, Bauchschmerz und Blähungen, Harnverhalt, Inkontinenz sowie rezidivierende Harnwegsinfektionen. Die Beschwerden sind unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Kind als Schmerz/Unwohlsein direkt wahrgenommen werden und Alltag, Schlaf, Ernährung, Aktivität und altersgemäße Entwicklung spürbar beeinträchtigen. Eine Verbesserung der Darm und Blasenfunktion beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant.

Nur wenige Patienten in der Studie **SPRINT** waren von PN-assoziierten Morbiditäten der Darm- und Blasenfunktion betroffen, sodass für den selbstberichteten DVQ (ausgefüllt von Patienten ab einem Alter von 8 Jahren) nur Daten zu einem Patienten vorlagen. Während dieser Patient zu allen Visiten insgesamt eine Verbesserung um 7,8 Punkte aufwies, wurde eine klinisch relevante Verbesserung für den elternberichteten DVQ bei 37,5 % der Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib erreicht. Nach dem Zyklus 13 trat keine Verschlechterung für den elternberichteten DVQ mehr ein.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN führen Komplikationen des Krankheitsverlaufs (z. B. Schmerz, Einschränkung der Motorik, Sehbeeinträchtigung, Atemwegs-/Gefäßkompression sowie gastrointestinale oder urologische Funktionsstörungen) zu deutlichen Einschränkungen in der Fähigkeit, altersgemäßen Alltagsaktivitäten nachzugehen. Betroffen sind insbesondere das Erlernen und Ausüben zentraler Entwicklungsschritte wie Aufrichten, freies Stehen und Gehen, Greifen/Feinmotorik, Spielen, Ernährung und Schlaf, ebenso wie frühe soziale Interaktion und Exploration. Bei einem insgesamt besseren Gesundheitszustand verringert sich der Bedarf an therapeutischen Maßnahmen (z. B. Analgesie, physio-/ergotherapeutische Interventionen, ophthalmologische oder neurologische Behandlungen), während die Teilhabe an altersgerechten Alltagsaktivitäten zunimmt.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierSymptomcheckliste

Die Symptome, unter denen die Patienten mit PN leiden, sind vielfältig. Mittels einer Symptomcheckliste wurden in der Studie **SPRINT** diverse Symptome erhoben. Eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens einer Antwortkategorie wurde je nach Item von bis zu 50 % der Patienten erreicht. Eine besonders hohe Anzahl an Respondern (≥ 40 % der Patienten) traten für die Symptome Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl, Schlafprobleme, Husten, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen auf. Eine moderate Anzahl an Respondern (≥ 30 % der Patienten) lag für die Symptome verringerter Appetit, Schnarchen, Unterleibsschmerzen und Schwäche vor. Die Symptome, unter denen die Patienten zu Baseline litten, verbesserten sich bei einem Großteil der Patienten unter der Behandlung mit Selumetinib deutlich. Bei Betrachtung je Zyklus liegen die Anteile der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik meist unterhalb des Anteils mit einer Verbesserung.

6MWT

In der Studie **SPRINT** verbesserte sich unter der Behandlung mit Selumetinib auch die Ausdauer anhand einer zurückgelegten Strecke von mindestens 30 m innerhalb von sechs Minuten, gemessen anhand des 6MWT. Insgesamt erreichten 57,7 bis 71,4 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung in Abhängigkeit der Lage des PN. Eine Verschlechterung im Studienverlauf wurde bei 53,8 bis 64,3 % der Patienten beobachtet.

GIC

Symptomübergreifend wurde mittels GIC der allgemeine Gesundheitszustand in der Studie **SPRINT** abgefragt. Im patientenberichteten GIC (8 bis 18 Jahre) berichteten 80,6 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung (Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“) durch die Behandlung mit Selumetinib für das Item Tumorschmerz, 74,2 % für das Item Gesamtschmerz und 87,1 % für das Item tumorassoziierte Morbiditäten. Auch für die differenzierten Auswertungen der elternberichteten GIC zeigten sich überwiegend Verbesserungen unter der Behandlung mit Selumetinib in der Studie **SPRINT**. In der Alterskategorie fünf bis sieben Jahre zeigten 73,3 % (Tumorschmerz), 66,7 % (Gesamtschmerz) und 86,7 % (Tumorassoziierte Morbidität) der Patienten eine Verbesserung im entsprechenden Item. Eine Verschlechterung wurde nur bei 6,7 % (1/15) der Patienten für das Item Tumorschmerz sowie 13,3 % (2/15) für das Item Gesamtschmerz festgestellt. Für die Alterskategorie acht bis 18 Jahre berichteten 75,0 % der Eltern für die Patienten eine Verbesserung des Tumorschmerzes, 71,9 % für den Gesamtschmerz und sogar 81,3 % für die Tumorassoziierte Morbidität. Lediglich ein Elternteil gab eine Verschlechterung für den Gesamtschmerz über den Studienverlauf an.

Insgesamt wurde der allgemeine Gesundheitszustand durch die Behandlung mit Selumetinib sowohl von den Patienten selbst als auch von deren Eltern als beträchtlich verbessert eingeschätzt.

Zusammenfassung der Aussagen im DossierPII-pNF

Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN ist die Verbesserung der Funktionalität von entscheidender Bedeutung: Sie reduziert schmerzbedingte Einschränkungen und ermöglicht das altersgerechte Erreichen zentraler Entwicklungsschritte, wodurch Lebensqualität, zunehmende Selbstständigkeit und frühe soziale Teilhabe nachhaltig gestärkt werden.

In den Responderanalysen der Studie **KOMET** „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um $\geq 0,9$ Punkte“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen für Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

Ungeachtet dessen zeigte sich in weiteren Auswertungen zum PII-pNF, dass sich das Ausmaß, in dem PN-bedingte Schmerzen die Alltagsfunktionen beeinträchtigten, unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC reduziert werden konnte. Am Ende der randomisierten Phase der Studie **KOMET** ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC bei der Veränderung des PII-pNF-Gesamtscores.

EQ-5D VAS

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die Endpunkte „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität

Für Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren sind diese Effekte besonders bedeutsam, da PN-bedingte Schmerzen und funktionelle Einschränkungen das Erreichen zentraler Entwicklungsschritte unmittelbar behindern und die Alltags- sowie Betreuungssituation spürbar belasten. Die beobachtete Schmerzlinderung und die Verbesserungen der motorischen und respiratorischen Funktion unterstützen die altersgemäße Entwicklung und erhöhen die Teilhabe an Alltagsaktivitäten, zugleich kann sich der Bedarf an unterstützenden Maßnahmen (z. B. Analgesie, Physio-/Ergotherapie) verringern.

In der Endpunktkategorie **Morbidität** zeigt sich folglich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV der durch die PN hervorgerufene Symptomatik. Aufgrund der identischen Ursache der Erkrankung, eines vergleichbaren Erkrankungsbildes sowie einer vergleichbaren PK über die Altersgruppen hinweg ergibt sich für die vorliegende bewertungsrelevante Population der Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Selumetinib gegenüber BSC.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei Kindern im Alter von im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität besonders bedeutsam, weil PN-bedingte Beschwerden zentrale Entwicklungsschritte unmittelbar beeinträchtigen und sich auf Schmerzempfinden, Schlaf, Ernährung, Spielen/Exploration, Mobilität und frühe soziale Interaktion auswirken. Verbesserungen durch eine wirksame

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung zeigen sich in dieser Altersgruppe als längere schmerzfreie Phasen, ruhigere Schlafmuster, bessere Nahrungsaufnahme, mehr selbstständige Aktivität und größere Teilhabe im Alltag. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant. Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels PedsQL in der Studie **SPRINT** wird somit als patientenrelevant angesehen. Diese Einschätzung wird auch im Beschluss des G-BA geteilt.

PedsQL

Durch die vielfältige Symptomatik der PN (wie z. B. neuropathische tumorassoziierte Schmerzen, motorische Einschränkungen, Muskelschwäche und Lähmungen, Einschränkungen der Atemfunktion, der Darm- oder Blasenfunktion sowie Entstellungen) ist die Lebensqualität der Patienten stark eingeschränkt. Diese kann durch die Behandlung mit Selumetinib verbessert werden. 41,9 % der Patienten in der Studie **SPRINT** erreichten im Gesamtscore des PedsQL (selbstberichtet; acht bis 18 Jahre) während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite). Für den elternberichteten PedsQL wurde eine solche klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sogar für 75,0 % der Patienten (drei bis sieben Jahre) bzw. 71,9 % (acht bis 18 Jahre) gezeigt. Eine Verschlechterung trat nur in 9,4 bis 31,3 % der Fälle (selbstberichtet und elternberichtet) ein. Diese deutliche

Verbesserung wurde in allen der vier Subskalen des PedsQL (physische, emotionale, soziale und schulische Funktionsskala) beobachtet und anhand statistisch signifikanter Verbesserungen zu allen Erhebungszeitpunkten bestätigt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde somit bei etwa der Hälfte der Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib deutlich verbessert.

Bezüglich der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie **KOMET**, erhoben anhand des PedsQL und des PlexiQoL (siehe Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1266 und Anhang 4-G), erfolgt kein Einbezug in den Evidenztransfer, da bedeutende Unterschiede zu lebensphasenspezifischen Bedürfnissen zwischen Kindern mit einem Jahr bis unter drei Jahren und erwachsenen Patienten bestehen.

Fazit zur Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 zeigen sich vielfältige alltagsrelevante Einschränkungen (u. a. durch Schmerz, Beeinträchtigungen von Schlaf, Ernährung, Mobilität/Spielverhalten und frühe soziale Interaktionen) sowie eine Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Einschätzung stützt sich auf pädiatrische Evidenz zu NF1-PN und ist auf die vorliegende bewertungsrelevante Population übertragbar.

Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich unter der Behandlung mit Selumetinib deutliche Verbesserungen. Somit wird die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** in bisher nicht erreichter Weise verbessert. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität besteht daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Selumetinib.

Sicherheit

Die Erfassung der Sicherheit zur Bewertung des Auftretens bzw. der Verringerung von Nebenwirkungen stellt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV einen patientenrelevanten Endpunkt dar.

UE

In der Studie **SPRINKLE** ist bei allen Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Die aufgetretenen UE waren jedoch fast ausschließlich von nicht schwerer Ausprägung. Vier Patienten (11,1 %) erlitten ein schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) und zwei Patienten (5,6 %) ein SUE. Das bewertungsrelevante AWG des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens (Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren) liegt im Rahmen der Subgruppenanalysen (Subgruppe: Alter, Ausprägung: ≥ 1 bis < 3 Jahre) vor. Die Ergebnisse zeigen ein sehr ähnliches Bild zu den Auswertungen der Gesamtpopulation. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

In der Studie **SPRINT** traten UE jeglichen Schweregrades bei 98,0 % der Patienten auf. In den meisten Fällen waren die Ereignisse jedoch nicht schwer und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. 68,0 % der Patienten hatten mindestens ein schweres UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 und 30 % wiesen ein SUE auf. Zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE kam es nur bei 12,0 % (6/50) der Patienten.

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die Endpunkte „schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)“, „SUE“ und „dauerhafter Therapieabbruch aufgrund UE“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

Nach derzeitigem Kenntnisstand zeigen die pädiatrischen Studien **SPRINKLE** und **SPRINT** ein für MEK1/2-Inhibitoren typisches und überwiegend mild bis moderat ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil (CTCAE Grad 1 und Grad 2), das in der Regel durch Dosisunterbrechungen oder -reduktionen gut handhabbar war. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die Studie **KOMET** für erwachsene Patienten weist ein weitgehend vergleichbares Gesamtsicherheitsprofil auf, ohne Hinweise auf neue Sicherheitssignale. Detaileffekte sind nicht vollständig auf die vorliegende bewertungsrelevante Population der Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren aufgrund von altersabhängigen Unterschieden übertragbar. Seit der initialen FDA-Zulassung (2020) für Selumetinib liegen mehr als fünf Jahre Praxiserfahrung an weltweit über 7.000 Patienten mit einem konsistenten Sicherheitsprofil vor.

Fazit zur Sicherheit

Die bei der Behandlung mit Selumetinib auftretenden UE sind in der Regel gut behandelbar und reversibel. Unerwartete Nebenwirkungen traten bei der Therapie mit Selumetinib nicht auf. SUE und schwere UE, die im Rahmen der Behandlung aufgetreten sind, konnten grundsätzlich erfolgreich therapiert und behoben werden. Für die bekannten UE existieren bereits regelhaft angewandte Therapiestrategien. Weiterhin liegen in den Fachinformationen zu Selumetinib Anweisungen zu potenziellen Dosisanpassungen vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die vorliegenden Studiendaten zu pädiatrischen und erwachsenen Patienten zeigen unter Selumetinib ein klassentypisches, überwiegend mild bis moderat ausgeprägtes und durch Dosisanpassungen handhabbares Nebenwirkungsprofil, ohne neue Sicherheitssignale. Gegenüber der Vergleichstherapie ergeben sich keine belastbaren patientenrelevanten Differenzen in Häufigkeit, Schwere oder Handhabbarkeit der UE. Folglich wird für die bewertungsrelevante Population (Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) in der Endpunktkategorie **Sicherheit kein Zusatznutzen** abgeleitet, der Sicherheitsbeitrag wird als neutral bewertet.

Insgesamt zeigte sich aufgrund der beobachteten UE und Nebenwirkungen ein gutes Sicherheitsprofil für die Behandlung mit Selumetinib. Auch über die Altersgruppen hinweg wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die in der vorliegenden Zulassungsstudie **SPRINKLE** erfassten UE waren mit denen anderer Altersgruppen vergleichbar. Folglich wird für die Endpunktkategorie **Sicherheit** für die vorliegende bewertungsrelevante Population **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesamtfazit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib ist bei Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen sowie erwachsenen Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 auf Kinder ab einem Jahr bis unter drei Jahren übertragbar. **Somit ist auch das Kriterium 3 erfüllt.**

Geben Sie in Tabelle 1-10 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-10: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	ja
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN bei NF1 haben ein hohes Risiko für fortschreitendes Tumorstadium. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung nehmen PN in der Regel kontinuierlich an Größe zu. Das Wachstum verläuft dabei unkontrolliert und ist kaum prognostizierbar. Häufig ist keine vollständige chirurgische Entfernung möglich, da die Tumoren typischerweise eng mit dem umliegenden Gewebe verwachsen sind. Eine operative Entfernung ist zudem mit einem hohen Risiko für Komplikationen verbunden und kann in manchen Fällen sogar das erneute Tumorstadium begünstigen. Besonders ausgeprägt ist das Tumorstadium bei Kleinkindern.

Durch die Behandlung mit Selumetinib kann eine Reduktion des Volumens der PN erreicht werden. Dies wurde in den Zulassungsstudien **KOMET** und **SPRINT** in den Endpunkten „Veränderung der Zielläsion“ bestätigt. Viele Patienten zeigten eine klinisch bedeutsame Verringerung des PN-Volumens, wodurch sich die Krankheitslast reduziert. Bei Patienten, die keine deutliche Reduktion des PN-Volumens aufwiesen, konnte das PN stabilisiert werden und das Tumorstadium aufgehalten werden.

Selumetinib reduziert die durch PN hervorgerufene Symptomatik und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Neben der Größe beeinflusst vor allem die Lokalisation der PN die Ausprägung der Symptome und die Morbidität. Im Krankheitsverlauf ist ein Fortschreiten des Tumorstadiums mit entsprechender Symptomverschlechterung zu erwarten.

Die PN-bedingten Beschwerden sind vielfältig und stark abhängig vom betroffenen Körperbereich. Häufig treten entstellende Deformierungen, therapieresistente Schmerzen sowie funktionelle Einschränkungen auf. Je nach Ausdehnung können PN die Atmung, Blasen- und Darmfunktion, das Sehvermögen oder die Beweglichkeit beeinträchtigen. Insbesondere PN an der Wirbelsäule können zu motorischen Defiziten, Muskelschwäche oder Lähmungen führen. Auch skelettale Veränderungen wie Kleinwuchs, Pseudarthrosen oder Osteoporose sind möglich.

Gerade in der jüngsten Altersgruppe ist die Verfügbarkeit einer wirksamen, systemischen, alters- und gewichtsadaptierten Therapie von besonderer klinischer Relevanz, da PN in frühen Entwicklungsphasen rasch an Volumen zunehmen, funktionelle Beeinträchtigungen verursachen und invasive Eingriffe häufig nicht vertretbar sind. Selumetinib stellt infolge eine gezielte Therapieoption für diese Patientengruppe dar. Die Behandlung kann das Tumorstadium hemmen, Schmerzen lindern, körperliche Funktionen verbessern und so die Lebensqualität deutlich erhöhen. Vor der Zulassung von Selumetinib war nur eine symptomatische, individuell angepasste Therapie möglich, die häufig unzureichend war.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Verhältnis zum klinischen Nutzen werden die UE als akzeptabel und gut behandelbar angesehen

In allen drei Studien konnte bestätigt werden, dass UE, die im Rahmen der Behandlung auftraten, in der Regel erfolgreich behandelt werden konnten. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Selumetinib ist uneingeschränkt positiv für alle Altersgruppen zu bewerten. Selumetinib zeigt auch nach längerer Beobachtungsdauer keine neuen bzw. schwerwiegenden Sicherheitssignale und auftretende UE sind durch die in der Fachinformation beschriebenen Dosisanpassungen gut behandelbar. So weist Selumetinib, insbesondere auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, ein gutes Verträglichkeitsprofil mit gut behandelbaren UE auf.

Fazit zum Zusatznutzen von Selumetinib

Mit Selumetinib steht für Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN eine hoch wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Selumetinib inhibiert selektiv MEK1/2 und hemmt somit wirksam und zuverlässig das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Wachstum der PN. Es handelt sich bei Selumetinib um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumolvolumen stabilisiert und reduziert und damit auch wirksam die heterogenen Symptommanifestationen adressiert. Dies ist vor allem für die vorliegende bewertungsrelevante Population der Kinder im Alter von einem Jahr und drei Jahren aufgrund des raschen Wachstums der PN von hoher Bedeutung.

Die klinischen Effekte (volumetrisches Ansprechen der PN, Reduktion der Krankheitslast mit Verbesserungen in Schmerz, Funktion und gesundheitsbezogener Lebensqualität) sind durch klinische Evidenz in älteren pädiatrischen Populationen belegt und werden im Rahmen eines Evidenztransfers auf die Zielpopulation übertragen. Die Voraussetzungen für den Evidenztransfer sind erfüllt: Die Ätiologie ist identisch, das Erkrankungsbild vergleichbar, der Wirkmechanismus altersunabhängig und die systemische Exposition/PK bei alters- und gewichtsadaptierter Dosierung vergleichbar.

Mit Selumetinib wird folglich die hohe Krankheitslast durch die PN-assoziierten Symptome beträchtlich reduziert und auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Das gut kontrollierbare Verträglichkeitsprofil von Selumetinib ermöglicht zudem eine zuverlässige Anwendung bei allen Patienten im AWG.

Die vorliegende bewertungsrelevante Population kann jetzt statt nur symptomatisch auch kausal therapiert werden, indem den Kindern ab einem Jahr eine altersgerechte Formulierung als Granulat vorliegt. Für die Therapietreue ist eine gut akzeptierte Darreichungsform von zentraler Bedeutung. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sowie des therapeutischen Bedarfes im bewertungsrelevanten AWG lassen sich folgende Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu Selumetinib treffen:

- Adressierung eines hohen therapeutischen Bedarfes für die Zielpopulation im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren;

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Wirksamkeit in einer Patientenpopulation mit vergleichbarem Erkrankungsbild über alle Altersklassen und mit heterogener Manifestation der Symptomatik in Abhängigkeit von der Lokalisation der PN;
- Deutliche Reduktion des Tumorumfanges, was eine Hemmung des natürlichen Krankheitsverlaufes bedeutet;
- Erzielung eines langanhaltenden Tumoransprechens und damit eine relevante Verbesserung der Entstellung und damit der Stigmatisierung und Folgekomplikationen im Kindes- und Jugendalter;
- Schnell eintretende und signifikante Reduktion der erkrankungsbedingten Schmerzen;
- Klinisch bedeutsame Verbesserungen bei der Symptomatik und Verbesserung der funktionellen Bewertungen;
- Klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität;
- Die Sicherheitsbewertung zeigt ein klassentypisches, überwiegend mild bis moderat ausgeprägtes und durch Dosisanpassungen gut handhabbares Nebenwirkungsprofil ohne neue Sicherheitssignale auch im Rahmen der Langzeitbehandlung;
- Ermöglichen einer wirksamen, systemischen, alters- und gewichtsadaptierten Therapie durch die Verfügbarkeit der Granulatformulierung, sodass jetzt auch Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren von Selumetinib profitieren können;
- Altersunabhängige Wirkung und vergleichbares Ansprechen der Hartkapsel- und Granulatformulierung von Selumetinib;
- Erhöhung der Aussagesicherheit durch kohärente Ergebnisse aus multiplen Evidenzquellen.

Die Evidenz zeigt einen großen therapierelevanten Nutzen über die drei Studien **SPRINKLE**, **SPRINT** und **KOMET** hinweg. Insgesamt ergaben sich ausgeprägte und klinisch relevante Effekte im Hinblick auf den therapierelevanten Nutzen bei gleichzeitig gut steuerbarem Verträglichkeitsprofil. Die Konsistenz dieser Ergebnisse in verschiedenen Altersgruppen stärkt die Aussagekraft des Evidenztransfers und ermöglicht eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

NF1 ist eine vererbare, autosomal dominante Erkrankung und mit einer Inzidenz zwischen 1:2.000 und 1:3.333 Lebendgeburten das häufigste bekannte Tumorprädispositionssyndrom.

NF1 entsteht durch spontane Mutationen im *NF1*-Gen auf Chromosom 17q11.2, das für den Tumorsuppressor Neurofibromin-1 kodiert. Neurofibromin-1 reguliert die Ras/Raf/MEK/ERK-Signalkaskade, die für die Zellproliferation und -differenzierung entscheidend ist. Bei Beeinträchtigung oder vollständigem Fehlen des Proteins Neurofibromin-1, wird der Ras-Signalweg ungehemmt aktiviert, was zu unkontrollierter Zellproliferation sowie Zellüberleben führt. Dies kann zur Entwicklung verschiedener Tumoren und Gewebeveränderungen führen.

Bei nahezu allen Betroffenen (> 99 %) entwickeln sich im Laufe des Lebens meist gutartige Tumoren (sogenannte Neurofibrome). Unterschieden wird bei den für NF1 charakteristischen Neurofibromen grundsätzlich zwischen dermalen (kutanen) und PN.

Für den klinischen Verlauf sind insbesondere PN von Bedeutung, da sie häufig bereits im Kindesalter auftreten und wesentlich zur Morbidität beitragen. PN sind gutartige, embryonal angelegte Tumoren, die von Geburt an innerhalb der peripheren Nervenscheiden auftreten und bei etwa 23 % bis 56 % der Betroffenen mit NF1 vorkommen. Bei etwa 50 % der pädiatrischen Patienten wird die Diagnose eines PN zwischen der Geburt und dem dritten Lebensjahr gestellt. PN sind gekennzeichnet durch ein progressives, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum, das negativ mit dem Alter der Betroffenen korreliert. Besonders bei Kleinkindern kann das Volumen der PN sehr schnell zunehmen (zum Teil um > 20 % pro Jahr) und im Laufe der Zeit extrem große Ausmaße von bis zu vier Litern für ein einzelnes PN erreichen. Da das PN-Volumen bei Kindern rasch zunehmen kann, besteht ein besonderer Bedarf an geeigneten pharmakologischen Therapien für die pädiatrische Population. Aufgrund ihrer Größe, Ausbreitung und Lokalisation, können PN verschiedenste schwerwiegende Einschränkungen verursachen, wie z. B. Entstellungen, Schmerzen und Beeinträchtigung der Motorik, Sehvermögen, Atmung sowie Darm- und Blasenfunktionen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neben PN-bedingten Beeinträchtigungen treten bei NF1 weitere, PN-unabhängige Manifestationen auf, darunter skelettale (Pseudarthrose, Tibiadysplasie, Keilbeindysplasie), neurologische/entwicklungsbezogene (Makrozephalie, verminderte Spannung der Muskulatur, Entwicklungsverzögerungen) sowie dermatologische Veränderungen (Café-au-lait-Flecken, axilläres bzw. inguinale Freckling, benigne Histiozytose und Naevi anaemici). In seltenen Fällen kann es zu kardiovaskulären Auffälligkeiten kommen.

Angesichts der beschriebenen Wachstumsdynamik der PN und der daraus resultierenden Beeinträchtigungen umfasst die Zielpopulation insbesondere Patienten mit inoperablen 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. PN können eine enorme Größe erreichen und stellen somit für die Betroffenen eine lebenslange psychische und körperliche Belastung dar.

Da für die Altersgruppen ab drei Jahren, einschließlich Patienten mit Schluckschwierigkeiten, Nutzenbewertungen bereits vorliegen bzw. derzeit anhängig sind, liegt der Fokus des vorliegenden Dokuments daher ausschließlich auf **Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren**

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die PN der Patienten im vorliegenden AWG 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 Tumolvolumens und damit die Erleichterung der durch die PN ausgelösten Symptome wie Schmerz, Entstellung und Einschränkungen der körperlichen Funktionen.

Allerdings ist die chirurgische Resektion in vielen Fällen äußerst schwierig, da die Tumoren groß, komplex und oft in der Nähe lebenswichtiger Strukturen liegen. Besonders im Kopf- und Halsbereich erschweren die infiltrierende Natur, die operative Morbidität, die hohe Rezidivrate und die durch die Resektion bedingten funktionellen Störungen das chirurgische Management. Zudem sind PN stark vaskularisiert, was das Risiko exzessiver Blutungen erhöht.

Beim Wirkstoff Selumetinib handelt es sich um eine zielgerichtete Therapie, die die kausale Ursache der Erkrankung adressiert. Selumetinib hemmt die durch die NF1 Mutation hervorgerufene übermäßige Zellteilung. Dadurch wirkt es dem Wachstum der PN entgegen, kann das Tumolvolumen reduzieren bzw. stabilisieren und hat somit auch das Potenzial, die extrem heterogenen Symptommanifestationen ursächlich zu behandeln.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bis zur Zulassung von Selumetinib gab es für Patienten mit inoperablen, symptomatischen PN keine kausale Therapie. Die Therapie beschränkte sich auf die symptomatische Behandlung, der sogenannten BSC, welche die Symptome jedoch nicht zufriedenstellend lindern konnte. Der hohe Bedarf für eine kausale Therapie wird nun durch Selumetinib gedeckt. Für Selumetinib liegen mehrere klinische Studien zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor. In der Studie **SPRINT** wurde beispielsweise eine mediane Anzahl von 57,5 Zyklen (Bereich 1 bis 100) beschrieben, das entspricht einer kontrollierten Behandlung mit Selumetinib von bis zu fünf Jahren.

Selumetinib hat seit seiner Zulassung die Behandlung von Patienten mit NF1 mit symptomatischen, inoperablen PN deutlich verbessert. Die Therapie mit Selumetinib wird auch in der deutschen Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie peripherer Nerven-tumoren“ empfohlen. Die derzeitigen Behandlungs- und Versorgungsstrategien für inoperable PN umfassen neben der routinemäßigen Überwachung und symptomatischen Behandlung nun auch kausale Therapieansätze wie Selumetinib, das eine gezielte Alternative zum früheren „Watch and Wait“-Konzept darstellt. Die mit Selumetinib beobachteten klinisch relevanten Verbesserungen, unter anderem bei Schmerzen und Körperfunktion, haben positive und weitreichende Auswirkungen auf das tägliche Leben der Patienten und ihrer Familien.

Die vorliegende Einführung der Granulatformulierung und Zulassungserweiterung ermöglicht den Zugang zu einer wirksamen, systemischen, alters- und gewichtsadaptierten Therapie mit Selumetinib, besonders für **Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren**. Diese bewertungsrelevante Population kann jetzt statt nur symptomatisch auch kausal therapiert werden. Vor dem Hintergrund, dass bei etwa der Hälfte der Patienten die Diagnose eines PN bis zum dritten Lebensjahr gestellt wird, PN in frühen Entwicklungsphasen rasch an Volumen zunehmen, funktionelle Beeinträchtigungen verursachen und invasive Eingriffe häufig nicht vertretbar sind, ist die Zulassungserweiterung von besonderer klinischer Relevanz. Die Granulatformulierung ermöglicht in dieser vulnerablen Population eine verlässliche orale Anwendung, und senkt das Risiko von Therapieabbrüchen.

Die Zulassung der neuen Formulierung erstreckt sich zusätzlich auf ältere Patienten mit Schluckschwierigkeiten. Selumetinib als Granulatformulierung wurde jedoch mit niedrigeren Wirkstärken gezielt für jüngere Kinder entwickelt. Mit zunehmender KOF bietet die kompakte Hartkapsel aufgrund der deutlich geringeren Anzahl erforderlicher Dosierungseinheiten praktische Vorteile in der Anwendung. Die Gabe von Hartkapsel- oder Granulatformulierung ist als klinisch äquivalent wirksam anzusehen (siehe Modul 2).

Das Sicherheitsprofil erwies sich als altersübergreifend konsistent mit akzeptablen, gut behandelbaren und reversiblen Nebenwirkungen, wobei keine neuen Sicherheitssignale identifiziert wurden. Für Selumetinib liegen mehrere klinische Studien und Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	56 – 95
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	beträchtlich	56 – 95
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	81.237,56 € ^b
<p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die durchschnittliche Körpergröße eines Kindes im Alter von einem bzw. zwei Jahren beträgt 83 cm bzw. 93 cm; das durchschnittliche Körpergewicht 11,6 kg bzw. 14,1 kg. Die KOF berechnet sich zu 0,50 m² bzw. 0,59 m².</p>		

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen beziehungsweise Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	BSC	Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	patientenindividuell
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Koselugo-Monotherapie ist bei Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren und bei älteren Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 indiziert.

Eine Behandlung mit Selumetinib sollte durch einen in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit NF1-bedingten Tumoren erfahrenen Arzt veranlasst werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis des Selumetinib-Granulats entspricht 25 mg/m² KOF, BID eingenommen (alle zwölf Stunden).

Die Dosierung wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten auf den einzelnen Patienten, basierend auf der KOF (mg/m²) individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 2,5-mg-, 5-mg- oder 10-mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet. Es können unterschiedliche Stärken des Selumetinib-Granulats kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen (siehe Tabelle 1-15).

Tabelle 1-15: Empfohlene Granulat-Dosis basierend auf der KOF

KOF ^a	Empfohlene Dosis
0,40 – 0,49 ^b m ²	10 mg BID
0,50 – 0,59 m ²	12,5 mg BID
0,60 – 0,69 m ²	15 mg BID
0,70 – 0,89 ^c m ²	20 mg BID
0,90 – 1,09 m ²	25 mg BID
1,10 – 1,29 ^d m ²	30 mg BID
1,30 – 1,49 m ²	35 mg BID
1,50 – 1,69 m ²	40 mg BID
1,70 – 1,89 m ²	45 mg BID
≥ 1,90 m ²	50 mg BID
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

KOF ^a	Empfohlene Dosis
	<p>a: Die empfohlene Granulat-Dosis für Patienten mit einer KOF von weniger als 0,40 m² wurde nicht ermittelt.</p> <p>b: Eine schrittweise Erhöhung von einer Anfangsdosis von 10 mg auf 12,5 mg BID kann bei Patienten, die die BID Dosis von 10 mg vertragen, unter Berücksichtigung der Sicherheit vorgenommen werden.</p> <p>c: Bei Patienten mit einer KOF von 0,70 m² und mehr entsprechen die empfohlenen Granulat-Dosierungen den empfohlenen Kapsel-Dosierungen.</p> <p>d: Wenn ein Patient bei Erreichen einer KOF von $\geq 1,29$ m² nicht auf Kapseln umgestellt werden kann, kann der Patient das Granulat weiter einnehmen.</p>

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.

Dosisanpassungen

Eine Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Selumetinib-Therapie könnten je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein (empfohlene Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen siehe Fachinformation).

Spezielle Patientengruppen

Die Angaben der Fachinformation zu speziellen Patientengruppen (bspw. eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion) sind zu beachten.

Art der Anwendung

Selumetinib-Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel ist zum Einnehmen.

Selumetinib-Granulat wird angewendet, indem die Kapseln vorsichtig geöffnet werden und der gesamte Inhalt auf eine kleine Menge (ungefähr ein bis drei Teelöffel) weicher Nahrung gestreut wird (z. B. weicher Joghurt, Fruchtsauce, Fruchtputee oder Fruchtmarmelade). Das Granulat darf nicht mit Wasser, Milch, Gemüsepüree, Grapefruit gemischt werden oder mit Säften, Fruchtputee oder Marmelade, die Sevilla-Orange (Bitterorange) enthalten.

Das auf der Nahrung verteilte oder mit der Nahrung vermischte Arzneimittel muss innerhalb von 30 Minuten geschluckt werden und darf nicht zur späteren Anwendung aufbewahrt werden.

Nach der Anwendung müssen die leeren Selumetinib-Kapselhüllen entsorgt werden. Sie dürfen nicht geschluckt, gekaut oder aufgelöst werden.

Detaillierte Piktogramme zur Anwendung des Granulats sind in der Packungsbeilage enthalten.

Selumetinib ist auch als Kapseln erhältlich. Pädiatrischen Patienten ab drei Jahren, die in der Lage sind, Kapseln zu schlucken, können entsprechende Dosen der Selumetinib-Kapseln verschrieben werden (siehe Fachinformation der Selumetinib-Kapseln).

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie Wechselwirkungen

Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen der Fachinformation (zu Reduktion der LVEF, okuläre Toxizität, Anomalien der Laborwerte der Leber, Haut- und subkutane Erkrankungen und Frauen im gebärfähigen Alter) sowie Wechselwirkungen sind zu beachten.

Weitere Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung können der Fachinformation zu Selumetinib bzw. Modul 3, Abschnitt 3.4 entnommen werden.