

Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Selumetinib (Koselugo®)*

Alexion Pharma Germany GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 04.02.2026

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	8
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.1.2.1 Charakterisierung der Erkrankung .....	9
2.1.2.2 Pathomechanismus der NF1 und der Entstehung von PN .....	11
2.1.2.3 Ras/Raf/MEK/ERK-Signalkaskade .....	11
2.1.2.4 Wirkmechanismus von Selumetinib .....	13
2.1.2.5 Freisetzung und Wirkung von Selumetinib .....	15
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....	18
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	19

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	17
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	18

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Die Rolle von NF1 und Neurofibromin im Ras-Signalweg .....	12
Abbildung 2-2: Strukturformel von Selumetinib .....	13
Abbildung 2-3: Wirkmechanismus des MEK1/2-Inhibitors Selumetinib.....	14

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve der Wirkstoffkonzentration im Plasma (engl. Area Under the Curve)
AUC <sub>ss</sub>	Fläche unter der Kurve der Wirkstoffkonzentration im Plasma (engl. Area Under the Curve) im Steady State
B-Raf	B-rapidly Accelerated Fibrosarcoma Protein
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
C <sub>max</sub>	Maximale Plasmakonzentration (engl. Maximum Concentration)
ERK	Extrazelluläre signalregulierte Kinase (engl. Extracellular-signal Regulated Kinase)
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäisches 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.
GAP	GTPase-aktivierendes Protein
GDP	Guanosindiphosphat
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
GPCR	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren
GRB2	Wachstumsfaktor Rezeptor gebundenes Protein 2 (engl. Growth Factor Receptor bound Protein 2)
GTP	Guanosintriphosphat
IC <sub>50</sub>	Mittlere inhibitorische Konzentration (engl. Half Maximal Inhibitory Concentration)
KOF	Körperoberfläche

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase (engl. Mitogen-activated Protein Kinase)
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase)
MPNST	Maligne periphere Nervenscheidentumoren (engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor)
NF1	Neurofibromatose Typ 1
PK	Pharmakokinetik
PN	Plexiformes Neurofibrom
PopPK	Populationspharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
Raf	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
Ras	Rat Sarcoma
SGB	Sozialgesetzbuch
SOS	Son of Sevenless
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
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

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 2 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die in Abschnitt 2.1.1 und 2.2 darzulegenden Informationen beziehen sich auf den deutschen Versorgungskontext. Diese Abschnitte sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des

Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 2 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

**2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel****2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel**

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Selumetinib
<b>Handelsname:</b>	Koselugo®
<b>ATC-Code:</b>	L01EE04
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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

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

PZN	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17261710	EU/1/21/1552/001	10 mg	60 Stück (Hartkapsel)
17261727	EU/1/21/1552/002	25 mg	60 Stück (Hartkapsel)
19910992	EU/1/21/1552/003	5 mg	60 Stück (Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel)
19911000	EU/1/21/1552/004	7,5 mg	60 Stück (Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			
a: Das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren bezieht sich auf die beiden Packungen, welche die Granulatformulierung beinhalten.			

**2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels**

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

Sofern Informationen zum Wirkmechanismus des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) umfasst [1]. Die Grundlage bildet die Zulassungsstudie **SPRINKLE** (ein Jahr bis unter sieben Jahre).

Selumetinib ist auch bereits bei Kindern im Alter ab drei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 als Hartkapselformulierung zugelassen [2].

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**) [3, 4]. 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 Sozialgesetzbuch (SGB) V durchgeführt (Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1265) [5, 6].

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 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report die Wirksamkeitsdaten der Hartkapselformulierung von Selumetinib aus den Studien **SPRINT** und **KOMET** als supportive Evidenz herangezogen [7].

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.

### 2.1.2.1 Charakterisierung der Erkrankung

#### *Neurofibromatose Typ 1*

Mit einer Inzidenz zwischen 1:2.000 und 1:3.333 Lebendgeburten ist die NF1 eine der häufigsten monogenetischen Erkrankungen des Nervensystems [8-12]. Hervorgerufen wird die NF1 durch eine Mutation des *NF1*-Gens. Dabei manifestiert sie sich typischerweise im Bereich der Haut und des Nervensystems, steht jedoch im Zusammenhang mit einem breiten Spektrum an weiteren Symptomen. Zu den vielfältigen Manifestationen der NF1 gehören neben den namensgebenden dermalen und PN auch Pigmentanomalien der Haut (Café-au-lait-Flecken), Sommersprossen in den nichtsonnenbeschienebenen Arealen (axillär, inguinal oder submammär) (Freckling), pigmentierte Hamartome der Iris (Lisch-Knötchen), Verkrümmungen der langen Röhrenknochen mit nachfolgenden Frakturen, einschließlich Pseudarthrosen, Skoliosen sowie gutartige Tumoren der Sehnerven (Optikusgliome). Einige dieser Manifestationen sind

embryonal angelegt und manifestieren sich bereits im frühen Kindesalter (Café-au-lait-Flecken, Freckling, PN, Tumoren der Sehnerven, Verkrümmungen der Röhrenknochen), andere treten vermehrt im späten Jugend- bzw. Erwachsenenalter auf (z. B. dermale Neurofibrome, Lisch-Knötchen) [8, 10, 11, 13].

Zudem zeigt die Mehrzahl der Kinder mit NF1 individuell unterschiedlich ausgeprägte Entwicklungsverzögerungen, motorische sowie Lern- und Verhaltensstörungen, Konzentrationsdefizite und Einschränkungen der kognitiven Leistungen, welche die frühkindliche Entwicklung, aber auch den Schulerfolg und die spätere berufliche Integration erheblich beeinträchtigen können [8, 10, 14, 15].

Bei nahezu allen (> 99 %) Patienten mit NF1 entwickeln sich gutartige Tumoren auf oder unter der Haut oder innerhalb des peripheren Nervensystems [11, 16]. Diese sogenannten Neurofibrome haben eine gemischtzelluläre Zusammensetzung und bestehen aus Schwann-Zellen, Fibroblasten, Perineuralzellen und Mastzellen [17, 18]. Es kann hierbei im Wesentlichen zwischen dermalen (kutanen) Neurofibromen und PN unterschieden werden [16, 17, 19]. Dermale Neurofibrome gehen von der Schwann-Zelllinie der peripheren Nerven aus und entwickeln sich hauptsächlich in der Pubertät und im Erwachsenenalter [16, 19, 20].

PN entstehen dagegen aus einer embryonalen Schwann-Zellvorstufe und erstrecken sich oberflächlich bis tief in den Körper intrafaszikulär entlang peripherer Nervenbahnen wachsend. Da die PN embryonal angelegt sind, manifestieren sie sich häufig bereits im frühen Kindesalter [9, 17]. Im vorliegenden Dossier werden gemäß dem Anwendungsgebiet von Selumetinib ausschließlich die PN näher dargestellt [1, 2].

### ***Plexiforme Neurofibrome***

PN zeichnen sich durch ihr intrafaszikuläres, geflechtartiges Wachstumsmuster aus. Sie können das umliegende Gewebe infiltrieren und enthalten reichlich kollagene Extrazellulärmatrix, wodurch sie eine enorme Größe erreichen können [21]. Bei pädiatrischen Patienten wurden bereits Tumoren mit einem Volumen von über vier Litern beobachtet [22]. PN werden bei ca. 23 % bis 56 % der Patienten mit NF1 detektiert (siehe auch Modul 3 C) [23-29].

PN können eine Vielzahl schwerwiegender Symptome verursachen. Je nach Lokalisation im Körper können sie zu starken Schmerzen, neurologischen und motorischen Funktionsstörungen, Beeinträchtigungen der Atemwege oder der Darm- und Blasenfunktion sowie zu Sehstörungen und schwerwiegenden Entstellungen führen [11, 22]. Im Gegensatz zu anderen Arten von Neurofibromen, die ausschließlich gutartig sind, besteht bei den PN ein deutliches Entartungsrisiko [17]. Maligne periphere Nervenscheidentumoren (engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor, MPNST) treten mit einer Häufigkeit von 8 % bis 15 % deutlich häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [13, 30, 31].

Die chirurgische Resektion gehört zu den grundsätzlichen therapeutischen Ansätzen in der Behandlung von PN. Sie ist jedoch nur begrenzt indiziert, da PN eng mit dem umliegenden Gewebe und den Nervenfasern verflochten sind. Eine operative Entfernung der PN kann daher mit einer gravierenden Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes einhergehen [8, 11].

Da die vollständige Resektion in den meisten Fällen nicht durchgeführt werden kann, bleibt für diese Patienten lediglich die Option einer Teilresektion des Tumors zur vorübergehenden Symptomlinderung bestehen [32, 33]. Ist auch dies nicht angezeigt oder führt zu unzureichenden Ergebnissen, können Patienten nur noch symptomatisch, beispielsweise durch orthopädische Verfahren, Schmerztherapie und weitere unterstützende Maßnahmen, behandelt werden [22, 34, 35].

### 2.1.2.2 Pathomechanismus der NF1 und der Entstehung von PN

Bei der NF1 handelt es sich um ein autosomal-dominant vererbtes, monogenetisches Tumorprädispositionssyndrom [36]. Durch den dominanten Erbgang der NF1 führt bereits ein einzelnes mutiertes *NF1*-Gen zur NF1. Dadurch besteht auf Grund des Erbgangs ein 50 %-iges Risiko, dass Kinder das mutierte *NF1*-Gen von ihrem betroffenen Elternteil erben. Obwohl es sich um eine autosomal-dominante genetische Erkrankung handelt, gibt es bei etwa der Hälfte der Fälle keine familiäre Vorgeschichte. Bei diesen Patienten entsteht die Erkrankung durch Neumutationen des *NF1*-Gens [36, 37]. Die Mutationsrate des *NF1*-Gens wird in der Literatur mit > 1:8.000 angegeben [38].

Das *NF1*-Gen ist auf Chromosom 17q11.2 lokalisiert und kodiert das Tumorsuppressorprotein Neurofibromin, das an zahlreichen zellulären Regulationsprozessen beteiligt ist [36, 39]. Kinder, die mit NF1 geboren werden, besitzen in den Zellen ein funktionsfähiges und ein nicht-funktionsfähiges (mutiertes) NF1-Allel [40].

Während der Entwicklung führt der Verlust der Heterozygotie des anderen NF1-Allels dazu, dass das Neurofibromin seine regulatorische Funktion nicht mehr ausreichend erfüllen kann und es zu einem unkontrollierten Zellwachstum kommt [19, 41]. Dies führt bei der NF1 zur Entwicklung der Vielzahl an Tumoren und anderen klinischen Manifestationen in Abhängigkeit vom betroffenen Zelltyp. Hierdurch kommt es unter anderem zur Ausbildung der für die NF1-typischen Neurofibrome. Konsistent mit der Knudson-Hypothese (Two-Hit-Hypothese) wird davon ausgegangen, dass für die Ausbildung der PN die Inaktivierung des zweiten NF1-Allels in Schwann-Zellen durch eine somatische Mutation (erworbene Mutationen, die nach der Befruchtung im Zuge der embryonalen bzw. fetalen Entwicklung oder im Laufe des Lebens entstehen) verantwortlich ist [17].

### 2.1.2.3 Ras/Raf/MEK/ERK-Signalkaskade

Der Rat Sarcoma (Ras)/Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (Raf)/Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase, MEK)/Extrazelluläre signalregulierte Kinase (engl. Extracellular-signal Regulated Kinase, ERK)-Signalweg ist eine wichtige Signaltransduktionskaskade, die grundlegende Funktionen wie die Proliferation und Differenzierung von Zellen reguliert. Neurofibromin ist ein negativer Regulator dieser Kaskade und hemmt das Zellwachstum durch Regulierung der Umwandlung des aktiven Ras-Guanosintriphosphat (GTP) in das inaktive Ras-Guanosindiphosphat (GDP) (siehe

Abbildung 2-1) [36, 42]. Ist Neurofibromin nicht funktionsfähig – wie im Falle der heterozygoten Mutation – ist es jedoch nicht in der Lage, Ras in die inaktive, GDP-gebundene Form zu überführen, wodurch sich das Gleichgewicht in Richtung des aktiven Ras verschiebt. Das aktive Ras aktiviert nachfolgend den Raf/MEK/ERK-Signalweg, der allgemein als Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (engl. Mitogen-activated Protein Kinase, MAPK)-Kaskade bezeichnet wird [39].

MAPK-Kaskaden beinhalten eine Reihe hintereinander geschalteter Serin/Threonin-spezifischer Kinasen, welche den Stimulus extrazellulärer Moleküle, z. B. von Wachstumsfaktoren, Hormonen oder Differenzierungsfaktoren, in intrazelluläre Signale umwandeln. Diese Signale setzen dann die Zellproliferation und -differenzierung in Gang [39].

Eine Aktivierung des Ras/Raf/MEK/ERK-Signalwegs in Tumorzellen führt zusätzlich zur Überaktivierung des Phosphoinositid-3-Kinase/Proteinkinase B/Zielstruktur des Rapamycins im Säugetier-Signalweg, der ebenfalls durch Ras eingeleitet wird und das Zellwachstum weiter verstärkt (siehe Abbildung 2-1) [36].

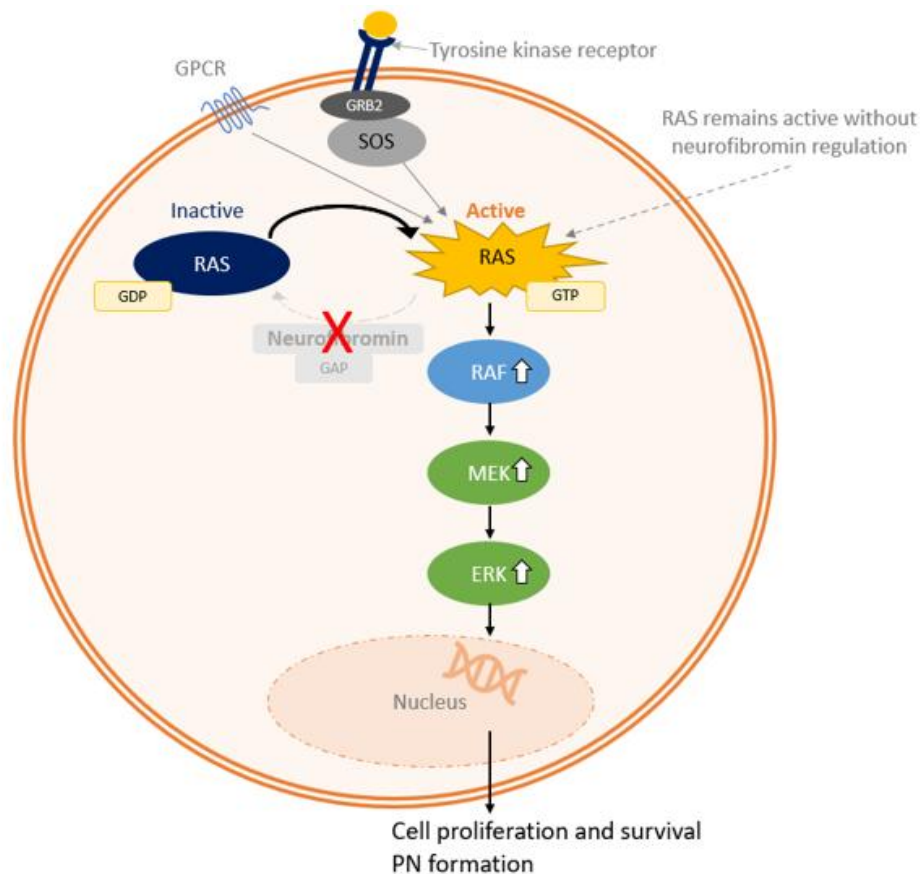


Abbildung 2-1: Die Rolle von NF1 und Neurofibromin im Ras-Signalweg

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: modifiziert nach Yap [36]

#### 2.1.2.4 Wirkmechanismus von Selumetinib

Der Wirkstoff Selumetinib (die molekulare Struktur ist in Abbildung 2-2 dargestellt) gehört zu den Proteinkinase-Inhibitoren. Konkret handelt es sich um einen Adenosintriphosphat (ATP) unabhängigen MEK1/2-Inhibitor. Durch die Bindung an MEK1/2 inhibiert Selumetinib die enzymatische Aktivität von MEK1/2, wodurch auch die Phosphorylierung und die Aktivierung von ERK1/2 verhindert wird (siehe Abbildung 2-3). Das Besondere an ATP-unabhängigen Inhibitoren ist, dass sie nicht die konservierte ATP-Bindungsstelle der Kinase blockieren [43]. Daher interferieren sie auch nicht mit der Aktivität anderer essenzieller Kinasen. Durch die Selektivität der ATP-unabhängigen Kinase-Inhibitoren bestehen nur sehr geringe Off-Target-Effekte, die zu Dosislimitationen führen und damit die Wirksamkeit verringern können [44]. Dies trifft auch im vorliegenden Fall zu – Selumetinib ist hoch selektiv für MEK1/2. Bei einer Konzentration von 10 nmol/l konnte keine inhibitorische Aktivität gegenüber 40 anderen Serin/Threonin- oder Tyrosinkinase festgestellt werden [45]. Auch Selumetinib zeigt eine hohe inhibitorische Potenz. Die mittlere inhibitorische Konzentration (engl. Half Maximal Inhibitory Concentration, IC<sub>50</sub>) gegen aufgereinigtes MEK1 beträgt 14 nmol/l. Für die Hemmung der Phosphorylierung von ERK1/2 in kultivierten Melanomzellen mit B-rapidly Accelerated Fibrosarcoma Protein (B-Raf) V600E-Mutation wurde ein IC<sub>50</sub>-Wert von 10,3 ± 2,0 nmol/l ermittelt [45].

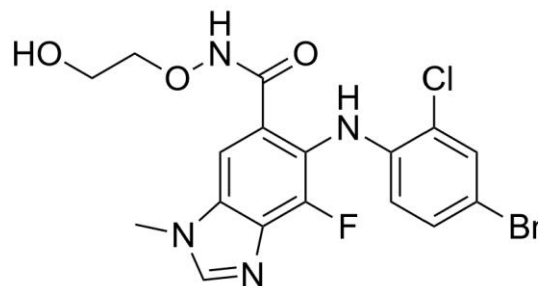


Abbildung 2-2: Strukturformel von Selumetinib

Quelle: eigene Darstellung

Wie zur Pathogenese beschrieben (siehe auch Modul 3), ist der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg bei der NF1 überaktiviert. Diese Überaktivierung kann mit Selumetinib durch Hemmung der enzymatischen MEK1/2-Aktivität unterbrochen werden (siehe Abbildung 2-3). Diese Wirkung wurde in präklinischen Studien bestätigt. In in-vitro Experimenten mit Zelllinien mit B-Raf- oder Ras-Mutationen konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Selumetinib das Zellwachstum zuverlässig hemmt [45]. Auch in in-vivo Mausmodellen mit über den Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg induzierten Tumoren, weist Selumetinib eine eindeutige Antitumoraktivität auf [43, 45, 46]. Diese antitumorale Wirkung von Selumetinib bei Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 wurde in den Zulassungsstudien **SPRINT** (Kinder ab drei Jahren und Jugendliche) und **KOMET** (Erwachsene) bestätigt:

Bei der Mehrzahl der Patienten konnte durch Selumetinib eine anhaltende Reduktion des Tumorumfanges erreicht werden. Darüber hinaus zeigten sich klinisch relevante Verbesserungen hinsichtlich Schmerzen, Funktionalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität [47, 48].

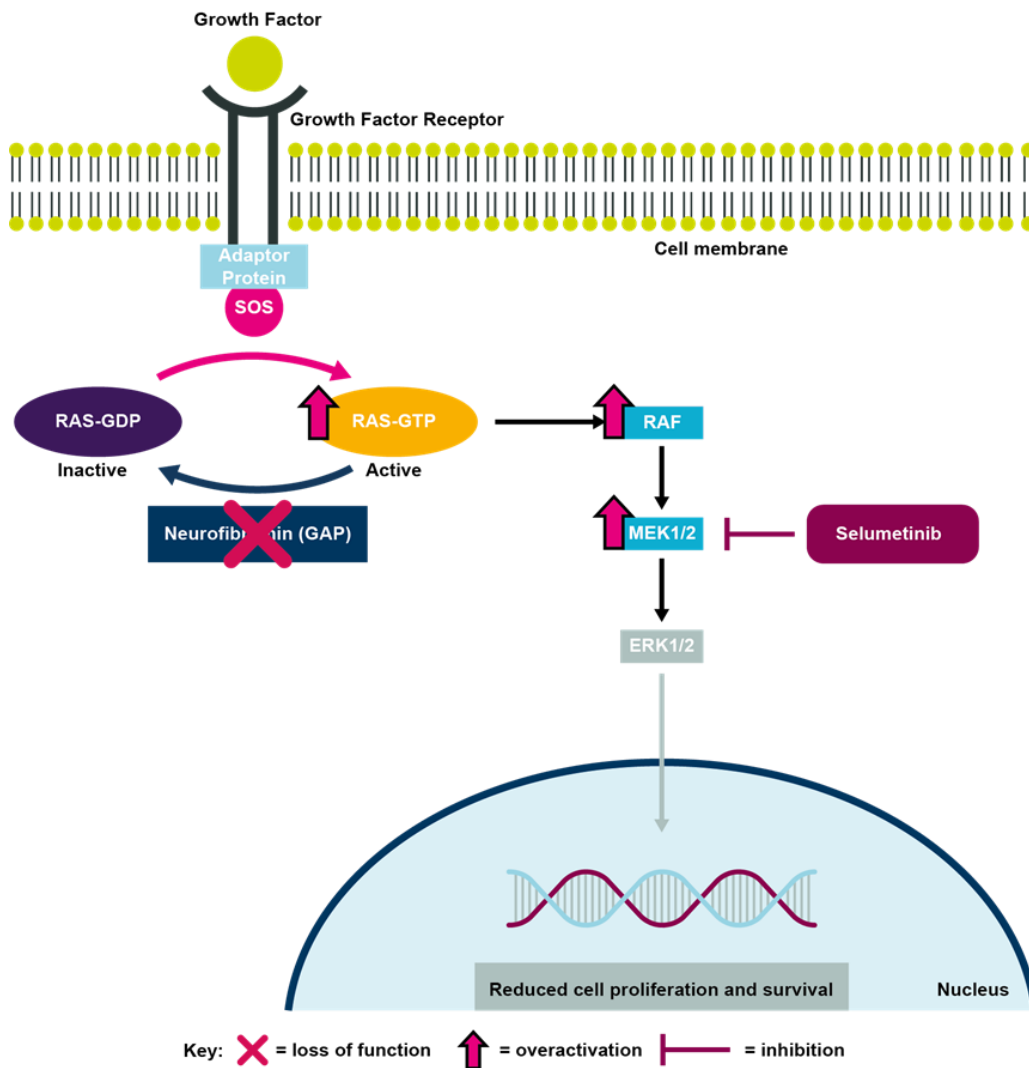


Abbildung 2-3: Wirkmechanismus des MEK1/2-Inhibitors Selumetinib

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: modifiziert nach Yap [36]

### 2.1.2.5 Freisetzung und Wirkung von Selumetinib

Selumetinib wird zweimal täglich (alle zwölf Stunden) zu 25 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) dosiert [1, 2]. Das Dosierungsschema ist unabhängig von der Formulierung: insgesamt erreichte die Granulatformulierung vergleichbare Fläche unter der Kurve der Wirkstoffkonzentration im Plasma (engl. Area Under the Curve, AUC)-Werte für die systemische Exposition und wies eine etwa 30 % niedrigere maximale Plasmakonzentration (engl. Maximum Concentration, C<sub>max</sub>) gegenüber der Kapselformulierung auf [1].

Zur Überprüfung der Vergleichbarkeit der pharmakokinetischen Parameter von Granulat- und Hartkapselformulierung wurden die Daten der relativen Bioverfügbarkeitsstudie **D1532C00089** (gesunde Probanden im Alter von 18 bis 45 Jahre) sowie der Studien **SPRINKLE** (Kinder von einem Jahr bis unter sieben Jahren) und **SPRINT** (Kinder ab drei Jahren und Jugendliche) herangezogen [7, 49].

Es wurden zur Bewertung der Daten integrierte Populationspharmakokinetik (PopPK)-Analysen vorgelegt, in denen die Pharmakokinetik (PK)-Daten beider Formulierungen kombiniert und zusammen mit Expositions-Wirkungs-Analysen aus den unerwünschten Ereignissen (UE) der Studie **SPRINKLE** ausgewertet und eine Extrapolation der Wirksamkeitsdaten auf Patienten im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren vorgenommen wurden [7].

Die pharmakokinetische Vergleichbarkeit der Hartkapsel- und Granulatformulierung von Selumetinib wurde anhand der gemessenen Plasmakonzentrationen bewertet. Hierbei wurden die jeweils ermittelten Werte zum Wirkstoffspiegel, die AUC, der Studienteilnehmer verglichen [1, 7].

Sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten wurden übereinstimmend gezeigt, dass die Granulatformulierung vergleichbare systemische AUC-Werte wie die Hartkapselformulierung aufweist. Jedoch war C<sub>max</sub> bei der Granulatformulierung um 30 % bis 35 % niedriger als bei der Hartkapselformulierung. Da die AUC und nicht C<sub>max</sub> der entscheidende pharmakokinetischer Parameter für die klinische Wirksamkeit ist, wird davon ausgegangen, dass sich die Granulatformulierung gegenüber der Hartkapselformulierung in ihrer in-vivo-Performance nicht wesentlich unterscheidet [7].

Bei der Studie **SPRINKLE** war der geometrische Mittelwert der AUC im Steady State (AUC<sub>ss</sub>) bei Kindern von einem Jahr bis unter drei Jahren bei 2.028 ng·h/ml, und somit 13 % niedriger als in bei der Population der drei bis 18-Jährigen (2.334 ng·h/ml) in der Studie **SPRINT**. Jedoch wird das Risiko einer Unterexposition als gering eingeschätzt [7].

Um jedoch das potenzielle Risiko einer Unterdosierung in der Gruppe mit dem niedrigsten KOF (0,40 bis 0,49 m<sup>2</sup>) zu mindern, wird eine schrittweise Dosiserhöhung von 10 mg auf 12,5 mg zweimal täglich auf individueller Basis empfohlen, wobei das klinische Ansprechen und die Sicherheit zu berücksichtigen sind [1, 7].

---

**Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete**

Aufgrund der vergleichbaren AUC-Werte für die systemische Exposition zwischen den Formulierungen, der ähnlichen Pathophysiologie bei Patienten im Alter von  $\geq$  einem Jahr 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 [7].

PN sind bereits embryonal angelegt und können sich schon im Kleinkindalter manifestieren. Der Pathomechanismus der PN bei NF1 ist auf die Überaktivierung des Ras/Raf/MEK/ERK-Signalwegs zurückzuführen [17]. Selumetinib wirkt altersunabhängig und spezifisch durch Hemmung dieses Signalwegs. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die pharmakologischen Eigenschaften von Selumetinib hinreichend ähnlich sind zwischen Kindern/Jugendlichen und Kleinkindern [7]. Das Sicherheitsprofil ist in allen Altersklassen vergleichbar und es wurden keine neuen Sicherheitssignale in der Studie **SPRINKLE** identifiziert [1, 7, 50].

## **2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete**

### **2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].*

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

Anwendungsgebiet (deutscher Wortlaut der Fachinformation inklusive Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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. <sup>b,c</sup>	ja	09.01.2026	C
<p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Die für dieses Dossier zugrundeliegende Zulassungserweiterung bezieht sich auf die Einführung der Granulatformulierung.</p> <p>c: <b>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.</b> Die Grundlage bildet die Zulassungsstudie <b>SPRINKLE</b> (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 <b>SPRINT</b>). Derzeit wird neben dem aktuellen Verfahren für Erwachsene (Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1266; Zulassungsstudie <b>KOMET</b>) 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 Hartkapselformulierung von Selumetinib aus den Studien <b>SPRINT</b> und <b>KOMET</b> als supportive Evidenz herangezogen.</p>			

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

Grundlage für die Angaben in Tabelle 2-3 ist die Fachinformation mit Stand Januar 2026 [1].

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: 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	24.10.2025
a: Die Erweiterung der Zulassung bezieht sich auf erwachsene Patienten.	

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

Grundlage für die Angaben in Tabelle 2-4 ist die Fachinformation mit Stand Januar 2026 [2].

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für Modul 2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.*

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

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

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

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. AstraZeneca. Koselugo<sup>®</sup> 5 mg / 7,5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel: Fachinformation [online]. Stand: 01.2026. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 21.01.2026]. 2026.
2. AstraZeneca. Koselugo<sup>®</sup> 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 01.2026. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 21.01.2026]. 2026.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neurofibromatose ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1)). Vorgangsnummer 2021-08-15-D-714 [online]. Stand: 15.08.2021. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/726/> [Zugriff: 02.12.2025]. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1)). Vorgangsnummer 2023-07-01-D-959 [online]. Stand: 01.07.2023. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/964/> [Zugriff: 02.12.2025]. 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neubewertung Orphan  $> 30$  Mio: Neurofibromatose Typ 1 ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre)). Vorgangsnummer 2025-11-15-D-1265 [online]. Stand: 15.11.2025. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1284/> [Zugriff: 02.12.2025]. 2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neues Anwendungsgebiet: Neurofibromatose Typ 1 ( $\geq 18$  Jahre)). Vorgangsnummer 2025-11-15-D-1266 [online]. Stand: 15.11.2025. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1283/> [Zugriff: 02.12.2025]. 2025.
7. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on a group of an extension(s) marketing authorisation and a variation. Koselugo. International non-proprietary name: Selumetinib. Procedure No. EMEA/H/C/005244/X/0018/G. Stand: 13.11.2025. 2025.
8. Bergqvist, C., Servy, A., Valeyrie-Allanore, L., Ferkal, S., Combemale, P. et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. Orphanet Journal of Rare Diseases 2020; 15(1): 1-23.
9. Matthies, C., Antoniadis, G., Dengler, N., Heinen, C., König, R. et al. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie peripherer Nervenventumoren [online]. Stand: 31.05.2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html> [Zugriff: 02.12.2025]. 2022.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Carton, C., Evans, D. G., Blanco, I., Friedrich, R. E., Ferner, R. E. et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023; 56(101818): 1-19.
11. Ferner, R. E., Huson, S. M., Thomas, N., Moss, C., Willshaw, H. et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of Medical Genetics* 2007; 44(2): 81-8.
12. Lee, T. J., Chopra, M., Kim, R. H., Parkin, P. C., Barnett-Tapia, C. Incidence and prevalence of neurofibromatosis type 1 and 2: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2023; 18(1): 292.
13. Hirbe, A. C., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology* 2014; 13(8): 834-43.
14. Jensen, S. E., Patel, Z. S., Listernick, R., Charrow, J., Lai, J. S. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings* 2019; 26(3): 259-70.
15. Cimino, P. J., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1. *Handbook of Clinical Neurology* 2018; 148: 799-811.
16. Cannon, A., Chen, M.-J., Li, P., Boyd, K. P., Theos, A. et al. Cutaneous neurofibromas in neurofibromatosis type I: a quantitative natural history study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13(31): 1-7.
17. Jouhilahti, E.-M., Peltonen, S., Heape, A. M., Peltonen, J. The pathoetiology of neurofibromatosis 1. *The American Journal of Pathology* 2011; 178(5): 1932-9.
18. Zhu, Y., Ghosh, P., Charnay, P., Burns, D. K., Parada, L. F. Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumor environment. *Science* 2002; 296(5569): 920-2.
19. Li, S., Chen, Z., Le, L. Q. New insights into the neurofibroma tumor cells of origin. *Neuro-Oncology Advances* 2019; 2(Supplement\_1): i13-i22.
20. Wu, J., Williams, J. P., Rizvi, T. A., Kordich, J. J., Witte, D. et al. Plexiform and dermal neurofibromas and pigmentation are caused by Nf1 loss in desert hedgehog-expressing cells. *Cancer Cell* 2008; 13(2): 105-16.
21. Carroll, S. L., Ratner, N. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? *Glia* 2008; 56(14): 1590-605.
22. Gross, A. M., Singh, G., Akshintala, S., Baldwin, A., Dombi, E. et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro-Oncology* 2018; 20(12): 1643-51.
23. Darrigo Junior, L. G., Ferraz, V. E. F., Cormedi, M. C. V., Araujo, L. H. H., Magalhães, M. P. S. et al. Epidemiological profile and clinical characteristics of 491 Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Brain and Behavior* 2022; 12(6): e2599.
24. Mautner, V. F., Asuagbor, F. A., Dombi, E., Fünsterer, C., Kluwe, L. et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro-Oncology* 2008; 10(4): 593-8.
25. Huson, S. M., Compston, D. A., Harper, P. S. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. II. Guidelines for genetic counselling. *Journal of Medical Genetics* 1989; 26(11): 712-21.
26. Friedman, J. M., Birch, P. H. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *American Journal of Medical Genetics* 1997; 70(2): 138-43.

27. Trovó-Marqui, A. B., Goloni-Bertollo, E. M., Valério, N. I., Pavarino-Bertelli, E. C., Muniz, M. P. et al. High frequencies of plexiform neurofibromas, mental retardation, learning difficulties, and scoliosis in Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2005; 38(9): 1441-7.
28. Seidlin, M., Holzman, R., Knight, P., Korf, B., Rangel Miller, V. et al. Characterization and utilization of an international neurofibromatosis web-based, patient-entered registry: An observational study. *PLoS One* 2017; 12(6): e0178639.
29. Noble, F., Kornberg, A. J., Elder, J. E., Delatycki, M. B. Retrospective analysis of patients attending a neurofibromatosis type 1 clinic. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2007; 43(1-2): 55-9.
30. Gutmann, D. H., McLellan, M. D., Hussain, I., Wallis, J. W., Fulton, L. L. et al. Somatic neurofibromatosis type 1 (NF1) inactivation characterizes NF1-associated pilocytic astrocytoma. *Genome Research* 2013; 23(3): 431-9.
31. Farid, M., Demicco, E. G., Garcia, R., Ahn, L., Merola, P. R. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors. *The Oncologist* 2014; 19(2): 193-201.
32. Needle, M. N., Cnaan, A., Dattilo, J., Chatten, J., Phillips, P. C. et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr* 1997; 131(5): 678-82.
33. Prada, C. E., Rangwala, F. A., Martin, L. J., Lovell, A. M., Saal, H. M. et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2012; 160(3): 461-7.
34. Wolters, P. L., Burns, K. M., Martin, S., Baldwin, A., Dombi, E. et al. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2015; 167A(9): 2103-13.
35. Setabutr, D., Perez, M. R., Truong, M. T., Senders, C. W., Rubinstein, B. K. Neurofibromatosis of the larynx causing stridor and sleep apnea. *Am J Otolaryngol* 2014; 35(5): 631-5.
36. Yap, Y.-S., McPherson, J. R., Ong, C.-K., Rozen, S. G., Teh, B.-T. et al. The NF1 gene revisited—from bench to bedside. *Oncotarget* 2014; 5(15): 5873.
37. Kresak, J. L., Walsh, M. Neurofibromatosis: a review of NF1, NF2, and schwannomatosis. *Journal of Pediatric Genetics* 2016; 5(02): 98-104.
38. Friedman, J. M. Neurofibromatosis 1. In: Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J. H., Mirzaa, G., Amemiya, A., editors.: *GeneReviews*<sup>®</sup>. University of Washington, Seattle. Seattle (WA). 1998: 13.
39. Yang, S., Liu, G. Targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncology Letters* 2017; 13(3): 1041-7.
40. Gutmann, D. H., Parada, L. F., Silva, A. J., Ratner, N. Neurofibromatosis type 1: modeling CNS dysfunction. *Journal of Neuroscience* 2012; 32(41): 14087-93.
41. Serra, E., Puig, S., Otero, D., Gaona, A., Kruyer, H. et al. Confirmation of a double-hit model for the NF1 Gene in benign neurofibromas. *The American Journal of Human Genetics* 1997; 61(3): 512-9.
42. Rosenbaum, T., Wimmer, K. Neurofibromatosis type 1 (NF1) and associated tumors. *Klinische Pädiatrie* 2014; 226(06/07): 309-15.
43. Wu, P.-K., Park, J.-I. MEK1/2 inhibitors: molecular activity and resistance mechanisms. *Seminars in oncology. Semin Oncol.* 2015: 849-62.
44. Timaner, M., Shaked, Y. A new screening method for ATP-independent kinase inhibitors identifies repurposed anti-cancer drugs. *EBioMedicine* 2018; 37: 21-2.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

45. Yeh, T. C., Marsh, V., Bernat, B. A., Ballard, J., Colwell, H. et al. Biological characterization of ARRY-142886 (AZD6244), a potent, highly selective mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor. *Clinical Cancer Research* 2007; 13(5): 1576-83.
46. Davies, B. R., Logie, A., McKay, J. S., Martin, P., Steele, S. et al. AZD6244 (ARRY-142886), a potent inhibitor of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase 1/2 kinases: mechanism of action in vivo, pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship, and potential for combination in preclinical models. *Molecular Cancer Therapeutics* 2007; 6(8): 2209-19.
47. Gross, A. M., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A., Whitcomb, P. et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2020; 382(15): 1430-42.
48. Chen, A. P., Coyne, G. O., Wolters, P. L., Martin, S., Farschtschi, S. et al. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2025; 405(10496): 2217-30.
49. Cohen-Rabbie, S., Mattinson, A., So, K., Wang, N., Goldwater, R. A Phase I, Open-label, Randomized, Crossover Study of the Relative Bioavailability of Capsule and Granule Formulations of Selumetinib. *Clinical Therapeutics* 2022; 44(4): 565-76.
50. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00004: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged  $\geq 1$  to  $< 7$  Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). Clinical Study Report (Primary Analysis). Data on File. Stand: 05.08.2024. 2024.