

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Selumetinib (Koselugo®)*

Alexion Pharma Germany GmbH

## **Modul 3 C**

*Behandlung von symptomatischen, inoperablen  
plexiformen Neurofibromen bei Kindern  
im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren  
bei Neurofibromatose Typ 1*

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

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite    |
|---|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....  | <b>3</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....  | <b>5</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....  | <b>6</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....   | <b>9</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....  | 11       |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....   | 12       |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 13       |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 .....  | 15       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 .....   | 15       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen .....                                       | 17       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....                                 | 17       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung .....   | 24       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland .....  | 32       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....   | 37       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....                        | 44       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 .....  | 45       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....  | 47       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....   | 57       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....   | 57       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie.....   | 59       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....        | 62       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen .....  | 64       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten .....   | 67       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....   | 68       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 .....  | 70       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....  | 71       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 73       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation .....   | 73       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....   | 90       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....         | 91       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan .....  | 93       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | 96       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 .....  | 96       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....  | 97       |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87<br>Absatz 5b Satz 5 SGB V ..... | 98       |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....  | 100      |

|        |   |     |
|--------|---|-----|
| 3.6    | Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben ..... | 101 |
| 3.6.1. | Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....   | 102 |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Prävalenz der NF1 in Deutschland .....  | 36           |
| Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Prävalenz der NF1 in Europa .....   | 36           |
| Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Inzidenz der NF1 .....  | 36           |
| Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....  | 38           |
| Tabelle 3-5: Anteil der Patienten mit NF1 und PN .....   | 40           |
| Tabelle 3-6: Herleitungsschritte der vorliegenden bewertungsrelevanten Zielpopulation von Selumetinib.....   | 42           |
| Tabelle 3-7: Frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die Population der Kinder ab drei Jahren und Jugendlichen..... | 43           |
| Tabelle 3-8: Zeitlicher Verlauf der Prävalenz der NF1 und Anzahl der Patienten mit NF1 (eins bis unter drei Jahre) innerhalb der letzten fünf Jahre in Deutschland .....         | 44           |
| Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland in den letzten fünf Jahren.....  | 44           |
| Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....     | 45           |
| Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 58           |
| Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 60           |
| Tabelle 3-13: Dosisschema nach Fachinformation der Selumetinib-Granulatformulierung ...  | 61           |
| Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 63           |
| Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen und korrespondierende Kosten ...   | 64           |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 65           |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....  | 66           |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....          | 67           |
| Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....                                      | 68           |
| Tabelle 3-20: Empfohlene Granulat-Dosis basierend auf der KOF .....  | 74           |
| Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisreduktionen des Granulats aufgrund von Nebenwirkungen .....  | 75           |
| Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.....  | 75           |
| Tabelle 3-23: Empfohlene Granulat-Dosis zum Erreichen eines Dosierungsniveaus von 20 mg/m <sup>2</sup> oder 15 mg/m <sup>2</sup> BID.....  | 77           |

|   |     |
|---|-----|
| Tabelle 3-24: Nebenwirkungen berichtet in den Selumetinib NF1-PN-Studien und in weiteren identifizierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit multiplen Tumorarten .....                              | 84  |
| Tabelle 3-25: Maßnahmen im Rahmen der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ .....  | 92  |
| Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken .....   | 93  |
| Tabelle 3-27: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten.....   | 94  |
| Tabelle 3-28: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken.....   | 94  |
| Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....  | 98  |
| Tabelle 3-30: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet ..... | 102 |

**Abbildungsverzeichnis**

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Abbildung 3-1: Der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg und die Rolle des Tumorsuppressorgens Neurofibromin.....                   | 19           |
| Abbildung 3-2: Säugling mit PN im Halsbereich .....   | 23           |
| Abbildung 3-3: Zehn Jahre alter Patient aus der <b>SPRINT</b> Studie nach einem Jahr unter Selumetinib-Behandlung.....  | 29           |
| Abbildung 3-4: Zehn Jahre alter Patient aus der <b>SPRINT</b> Studie nach fünf Jahren unter Selumetinib-Behandlung..... | 29           |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| ALT              | Alaninaminotransferase  |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung   |
| AST              | Aspartataminotransferase  |
| AUC              | Fläche unter der Kurve der Wirkstoffkonzentration im Plasma (engl. Area Under the Curve)  |
| AVP              | Apothekenverkaufspreis  |
| BID              | Zweimal täglich   |
| BMI              | Body Mass Index   |
| BSC              | Best-Supportive-Care  |
| CHMP             | Committee for Medicinal Products for Human Use  |
| C <sub>max</sub> | Maximale Plasmakonzentration (engl. Maximum Concentration)  |
| CPK              | Kreatinphosphokinase  |
| CSR              | Zentral-seröse Retinopathie (engl. Central Serous Retinopathy)  |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events  |
| CYP              | Cytochrom   |
| DCO              | Datenschnitt (engl. Data Cut-off)   |
| EBM              | Einheitlicher Bewertungsmaßstab   |
| EG               | Europäische Gemeinschaft  |
| EMA              | Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)  |
| EPAR             | European Public Assessment Report   |
| ERK              | Extrazelluläre signalregulierte Kinase (engl. Extracellular-signal Regulated Kinase)  |
| ESRD             | Terminaler Niereninsuffizienz (engl. End Stage Renal Disease)   |
| 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. |

| <b>Abkürzung</b>               | <b>Bedeutung</b>  |
|--------------------------------|---|
| EURD-List                      | Liste der in der Union festgelegten Stichtage (engl. European Union Reference Dates List)   |
| GAP                            | GTPase-aktivierendes Protein  |
| G-BA                           | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| 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 |
| GENESIS                        | Gemeinsames Neues Statistisches Informationssystem  |
| GI                             | Gastrointestinal  |
| GKV                            | Gesetzliche Krankenversicherung   |
| GTP                            | Guanosintriphosphat   |
| H2                             | Histamin-H2   |
| IQWiG                          | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  |
| IU                             | International Unit  |
| KI                             | Konfidenzintervall  |
| KOF                            | Körperoberfläche  |
| LLN                            | Untergrenze des Normbereichs (engl. Lower Level of Normal)  |
| LVEF                           | Linksventrikuläre Ejektionsfraktion   |
| MAH                            | Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen  |
| MedDRA                         | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities)   |
| MEK                            | Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase)   |
| MPNST                          | Maligner peripherer Nervenscheidentumor (engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor)   |
| MRT                            | Magnetresonanztomographie   |
| mTOR                           | Zielstruktur des Rapamycins im Säugetier (engl. Mechanistic Target of Rapamycin)  |
| NF1                            | Neurofibromatose Typ 1  |

| <b>Abkürzung</b>          | <b>Bedeutung</b>  |
|---------------------------|---|
| NIH                       | National Institute of Health  |
| OAT3                      | Organic Anion Transporters 3  |
| PASS                      | Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (engl. Post-Authorisation Safety Study)   |
| PK                        | Pharmakokinetik   |
| PN                        | Plexiforme Neurofibrome   |
| PSUR                      | Regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (engl. Periodic Safety Update Report)  |
| PT                        | Bevorzugter Begriff (engl. Preferred Term)  |
| PZN                       | Pharmazentralnummer   |
| Q                         | Quartal   |
| Raf                       | Rapidly Accelerated Fibrosarcoma  |
| Ras                       | Rat Sarcoma   |
| RMP                       | Risikomanagementplan (engl. Risk Management Plan)   |
| RPED                      | Retinaler Pigmentepithelablösung (engl. Retinal Pigment Epithelial Detachment)  |
| RVO                       | Retinaler Venenverschluss (engl. Retinal Vein Occlusion)  |
| SGB                       | Sozialgesetzbuch  |
| SOC                       | Systemorganklasse (engl. System Organ Class)  |
| SOS                       | Son of Sevenless  |
| UE                        | Unerwünschtes Ereignis  |
| USA                       | Vereinigten Staaten von Amerika (engl. United States of America)  |
| VerfO                     | Verfahrensordnung   |
| 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 |
| WBMRI                     | Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (engl. Whole Body Magnetic Resonance Imaging)  |
| zVT                       | Zweckmäßige Vergleichstherapie  |

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungswise 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 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

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 3 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).

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Das vorliegende Dossier basiert auf der Zulassungserweiterung von Selumetinib (Koselugo<sup>®</sup>), 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 für Kinder 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.

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 zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) abgeleitet.

Für Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren wird zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 als zVT **Best-Supportive-Care (BSC)** zu Grunde gelegt.

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zur Festlegung der zVT für Selumetinib zur Behandlung von Patienten im vorliegenden bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet fand kein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (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 wurde. Hierbei wurde BSC als zVT festgelegt [8].

Im Rahmen der Evidenzrecherche wurde durch den G-BA eine nationale französische Leitlinie zu NF1 identifiziert. Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers besitzt diese Leitlinie weiterhin Gültigkeit. Sie verweist auf eine unterstützende Behandlung zur Linderung von möglichen Symptomen wie beispielsweise eine adäquate Schmerztherapie [9]. Der G-BA bestätigte die stark limitierte Evidenz im Anwendungsgebiet der Kinder ab drei Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 und das Fehlen einer kausalen Therapieoption zum Zeitpunkt der Beratung und im Rahmen von zwei Nutzenbewertungsverfahren in dieser Patientenpopulation (Vorgansnummern: 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959) [3, 4]. Der G-BA bestimmte BSC als zVT zur

Behandlung von Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1. Als BSC wird dabei diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [8].

Zum Zeitpunkt der Einreichung dieses Dossiers liegt weitere Evidenz vor. Die S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren“ empfiehlt Selumetinib zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit NF1 bei Vorliegen von inoperablen PN [10]. Gemäß Kapitel 5 § 6 Abs. 3 Satz 2 und Satz 3 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ist zur Bestimmung der zVT auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Weiter kann die zVT auch eine bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen Behandlung sein.

Derzeit gibt es neben Selumetinib seit Juli 2025 mit Mirdametininib 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 Anwendungsgebiet von Selumetinib überschneidet [1, 2, 11]. Jedoch ist Mirdametininib im deutschen Markt erst seit dem 01. Oktober 2025 verfügbar und entsprechend nicht im Versorgungsalltag etabliert. Zudem ist Mirdametininib 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 Mirdametininib für die Festlegung der zVT im vorliegenden Verfahren derzeit nicht in Betracht.

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

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

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Informationen basieren auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch, den Zulassungsunterlagen von Selumetinib, Nutzenbewertungsverfahren und Fachinformationen von Selumetinib und Mirdametinib sowie weiterer medizinischer Evidenz.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca. 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-031. Selumetinib zur Behandlung der Neurofibromatose. Stand: 02.06.2021. 2021.
9. 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.
10. Matthies, C., Antoniadis, G., Dengler, N., Heinen, C., König, R. et al. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren [online]. Stand: 31.05.2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html> [Zugriff: 02.12.2025]. 2022.
11. SpringWorks Therapeutics. Ezmekly 1 mg / -2 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 07.2025. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 15.12.2025]. 2025.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

*Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation 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.*

#### 3.2.1.1 Neurofibromatose Typ 1

##### 3.2.1.1.1 Häufigkeit und Definition

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

Obwohl die Krankheit genetisch bedingt ist, hat nur etwa die Hälfte der Patienten eine positive Familienanamnese. In den übrigen Fällen tritt die Erkrankung sporadisch auf und wird durch spontane Mutationen im *NF1*-Gen verursacht. Das *NF1*-Gen ist ein essenzielles Tumorsuppressor-Gen, dessen Fehlregulation zu unkontrollierter Zellproliferation führt [5]. Da NF1 eine genetische Multisystemerkrankung ist, ist deren Verlauf sehr variabel und Anzeichen können an unterschiedlichen Lokalisationen auftreten. 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 [6, 7]. Bei nahezu allen Betroffenen (> 99 %) entwickeln sich im Laufe des Lebens meist gutartige Tumoren (sogenannte Neurofibrome) auf oder unter der Haut oder innerhalb der peripheren Nervenscheiden [3, 8]. Neben dem Auftreten von Neurofibromen werden auch Veränderungen der Haut, der Knochen, der Gefäße und der Nerven beobachtet.

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 [1, 9, 10].

Patienten mit NF1 haben darüber hinaus ein erhöhtes Risiko, im Laufe ihres Lebens an verschiedenen malignen Tumoren zu erkranken und weisen eine um 10 bis 15 Jahre geringere Lebenserwartung als der Durchschnitt der Bevölkerung auf [1, 5]. So liegt das Lebenszeitrisiko, an einem Gliom der Sehbahn zu erkranken, bei NF1-Patienten beispielsweise bei 15 % bis 20 % [11, 12]. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Hirntumor zu erkranken, ist fünfmal höher als in der Allgemeinbevölkerung [11]. Frauen mit NF1 haben ein etwa fünffach höheres Brustkrebsrisiko als Frauen ohne NF1 [11]. Maligne periphere Nervenscheidentumoren (engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor, MPNST) treten mit einer Häufigkeit von 8 % bis 15 % ebenso deutlich häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [11-13].

Kinder mit NF1 weisen, verglichen mit Kindern ohne NF1, ein deutlich erhöhtes Risiko auf, an bestimmten Neoplasien zu erkranken. Insbesondere besteht für das Rhabdomyosarkom ein 20-fach erhöhtes Risiko. Auch die Wahrscheinlichkeit, an Leukämien zu erkranken, ist bei Kindern mit NF1 deutlich gesteigert. Für die chronische myelomonozytäre Leukämie und die juvenile myelomonozytäre Leukämie beträgt das Risiko sogar das 200-Fache im Vergleich zu Kindern ohne NF1. Zudem ist das Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome um das Fünffache und für die akute lymphatische Leukämie um das Zehnfache erhöht, unabhängig vom Alter der betroffenen Patienten [14].

### 3.2.1.1.2 Pathophysiologie der NF1

Die Pathophysiologie der NF1 steht, wie bereits erwähnt, in engem Zusammenhang mit Mutationen im *NF1*-Gen [5]. Das *NF1*-Gen ist auf dem Chromosom 17q11.2 lokalisiert. Es kodiert für das Protein Neurofibromin-1, ein Tumorsuppressor, der normalerweise eine wichtige Rolle bei der Regulation des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung spielt. Neurofibromin-1 wirkt als negativer Regulator der 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)-Signalkaskade. Diese ist entscheidend für die Zellproliferation und -differenzierung [15-17].

Bei einer Mutation des *NF1*-Gens ist die Funktion des Proteins Neurofibromin-1 beeinträchtigt oder fehlt vollständig. Dadurch wird der Ras-Signalweg ungehemmt aktiviert und es kommt zu einer unkontrollierten Zellproliferation sowie Zellüberleben (siehe Abbildung 3-1) [5, 18]. In der Folge entwickeln sich verschiedene Tumoren und Gewebeeränderungen. Art und Ausprägung der Symptome sind individuell verschieden. Sie hängen von der spezifischen Mutation im *NF1*-Gen und anderen genetischen und umweltbedingten Faktoren ab. Außerdem führt die fehlende Hemmung durch Neurofibromin-1 zur unkontrollierten Karzinogenese [19].

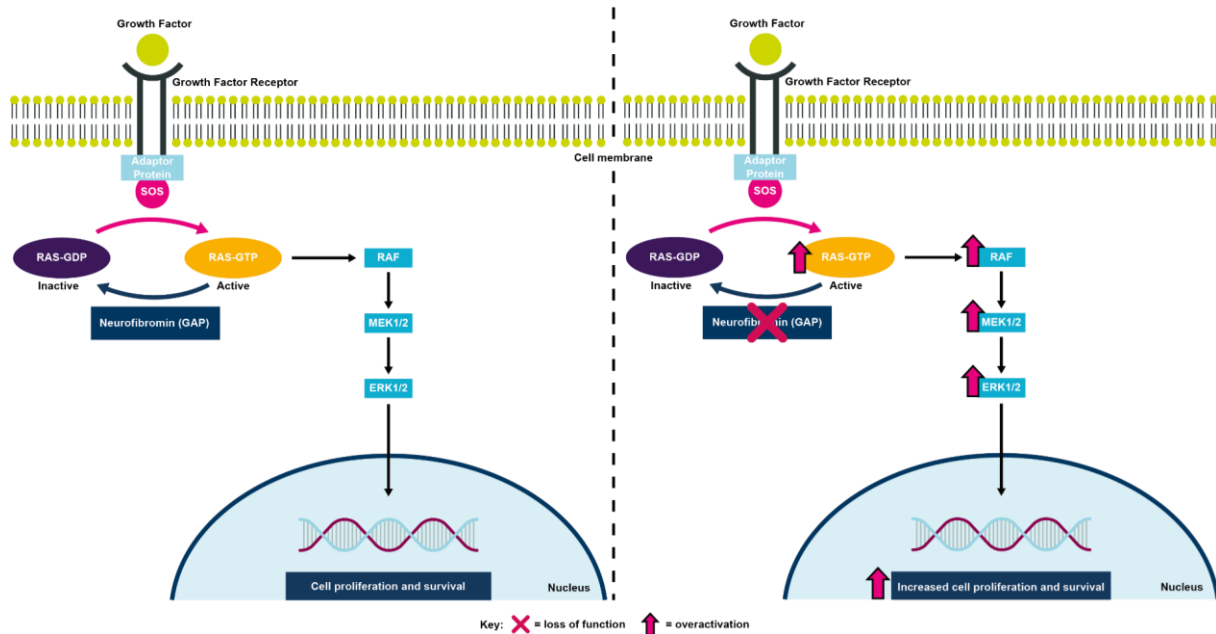


Abbildung 3-1: Der Ras/Raf/MEK/ERK-Signalweg und die Rolle des Tumorsuppressorgens Neurofibromin

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: modifiziert nach Yap [5]

### 3.2.1.1.3 Symptomatik und Diagnose der NF1

Die Manifestationen der NF1 sind altersabhängig, wodurch eine endgültige Diagnosestellung gerade bei Kleinkindern oftmals schwierig ist. So ist bei Verdacht auf NF1 – im Falle einer familiären Vorgeschichte, aber auch beim Auftreten eines der diagnostischen Kriterien – ein jährliches Screening bis in die späte Kindheit erforderlich. Bei etwa 50 % der pädiatrischen Patienten wird die Diagnose eines PN zwischen der Geburt und dem dritten Lebensjahr gestellt [20].

Ursprünglich wurde das Vorliegen einer NF1 mit Hilfe der diagnostischen Kriterien aus dem Jahr 1987 gemäß Konsensuskonferenz des National Institute of Health (NIH) bestimmt [21, 22]. Im Mai 2021 wurden die diagnostischen Kriterien aktualisiert und wie folgt publiziert [4, 23]:

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

- (1) Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken (Durchmesser  $\geq 0,5$  cm bei prä-pubertären Patienten oder  $\geq 1,5$  cm bei post-pubertären Patienten)
- (2) Sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und/oder der Leistengegend (Freckling)

- (3) Zwei oder mehr Neurofibrome jeglichen Typs oder ein PN
- (4) Gliom der Sehbahn
- (5) Eine heterozygote pathogene NF1-Variante mit einem Varianten-Allel-Anteil von 50 % in scheinbar normalem Gewebe wie z. B. weißen Blutkörperchen
- (6) Zwei oder mehr Iris-Lisch-Knötchen, die durch eine Spaltlampenuntersuchung identifiziert wurden, oder zwei oder mehr Aderhautanomalien – definiert als helle, fleckige Knötchen, die durch optische Kohärenztomographie/Nahinfrarot-Reflexion-Bildgebung dargestellt wurden
- (7) Eine ausgeprägte knöcherner Läsion wie z. B. eine Keilbeindysplasie, eine anterolaterale Verkrümmung der Tibia oder eine Pseudarthrose eines langen Knochens

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

Zum Zeitpunkt der Geburt gibt es meist keine Anzeichen auf NF1. Café-au-lait-Flecken treten jedoch bereits innerhalb der ersten Lebenswochen auf [24]. 40 % der Kleinkinder mit NF1 haben Café-au-lait-Flecken [25]. Falls eine Tibiadysplasie (Fehlen oder Unterentwicklung der Tibia) vorliegt, kann diese bereits ab Geburt durch eine übermäßige Krümmung des Unterschenkels bemerkt werden oder ab dem Laufalter durch Schienbeinverbiegung und Bruch des Unterschenkels [24]. Eine Keilbeindysplasie wird meist im ersten Lebensjahr erkennbar, tritt jedoch selten auf [24]. Pseudarthrosen (ausbleibende Heilung nach Bruch) sind im Kleinkindalter häufig ein Hinweis auf NF1 [4]. Weitere Merkmale bei Kindern unter zwei Jahren sind Makrozephalie (überdurchschnittliche Größe des Kopfes), eine verminderte Spannung der Muskulatur und Entwicklungsverzögerungen [24, 26, 27]. Selten sind das Herz- und die Gefäßsysteme betroffen. Bei einigen Kindern werden angeborene Herzfehler festgestellt, meist handelt es sich um Herzklappenfehler (seltener: Tumore der Nebenniere: Phäochromozytome). Bluthochdruck wird bei 16 % bis 19 % der Kinder festgestellt [1, 24]. Dermatologische Merkmale treten besonders bei jüngeren Kindern mit NF1 auf und unterstützen die Diagnose. So treten juvenile Xanthogranulome (benigne Histiozytose: gutartige „Pickelchen“) häufiger bei Kindern unter zwei Jahren auf als bei älteren Kindern (30 % vs. 10 %). Später lösen sich diese meist spontan. Auch ein Naevus anaemicus (kongenitaler, harmloser, irregulär begrenzter heller Hautfleck) tritt häufiger bei Kindern unter zwei Jahren auf als bei älteren Kindern (35 % vs. 25 %) [28].

Ergänzend kann eine molekulargenetische Analyse des *NF1*-Gens zum Nachweis einer NF1-Mutation erfolgen, wobei die Detektionswahrscheinlichkeit derzeit bei maximal 95 % liegt [29]. Darüber hinaus werden regelmäßig Varianten des *NF1*-Gens identifiziert, deren Bedeutungen bislang unklar sind. Das molekulargenetische Ergebnis muss daher gemeinsam mit den klinischen Manifestationen interpretiert werden und erlaubt nur in diesem Zusammenhang eine eindeutige Diagnosestellung [3, 21]. Obwohl gegenwärtig mehr als 2.800 verschiedene pathogene Varianten im *NF1*-Gen identifiziert werden konnten, zeichnen sich

bisher nur bei 31 dieser Varianten einige Genotyp-Phänotyp-Korrelationen ab, die mit gewissen Krankheitsmerkmalen in Verbindung gebracht werden können [21].

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

### **3.2.1.2 Plexiforme Neurofibrome**

#### **3.2.1.2.1 Pathogenese und Entstehung der PN**

Bei den für NF1 charakteristischen Neurofibromen wird grundsätzlich zwischen dermalen (kutanen) und PN unterschieden [8, 19]. Beide Typen sind gemischtzellulär und bestehen aus Schwann-Zellen, Fibroblasten, Perineuralzellen und Mastzellen [30, 31]. Sowohl die dermalen Neurofibrome als auch die PN haben ihren Ursprung in der Schwann-Zell-Linie, unterscheiden sich jedoch in der Lokalisation, dem Zeitpunkt und der Prävalenz der Tumorbildung [19]. Dermale Neurofibrome gehen von den Endverzweigungen kutaner Nerven aus. Sie entwickeln sich hauptsächlich in der Pubertät und im Erwachsenenalter [8, 19, 32]. PN entspringen einer embryonalen Schwann-Zell-Vorstufe und sind daher angeboren mit Manifestation in der frühen Kindheit [30]. Diese Neurofibrome entwickeln sich innerhalb der Nervenscheiden und können sich unter der Hautoberfläche oder in tiefere Körperregionen ausbreiten. Sie zeichnen sich durch ein intrafaszikuläres, netzartiges Wachstumsmuster aus. Sie sind in der Lage, das umgebende Gewebe zu infiltrieren und enthalten eine große Menge an extrazellulärer kollagener Matrix, wodurch sie eine enorme Größe erreichen können [33].

#### **3.2.1.2.2 Diagnose und natürlicher Krankheitsverlauf der PN**

PN sind gutartige Tumoren, welche embryonal angelegt sind und bereits ab der Geburt innerhalb der peripheren Nervenscheiden auftreten. Sie können sowohl diffus subkutan oder in tieferen Körperregionen entstehen. PN werden bei etwa 23 % bis 56 % aller Betroffenen mit NF1 detektiert [34-40]. 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) [6] und im Laufe der Zeit extrem große Ausmaße von bis zu vier Litern für ein einzelnes PN erreichen [41]. In einer Untersuchung von *Tucker et al.* (2009) mit 34 Patienten konnte festgestellt werden, dass alle großen PN (> 100 cm<sup>2</sup>) bei Kindern auftraten. Kinder unter zehn Jahren hatten die größte Wachstumsrate bei PN mit 0,7 cm<sup>2</sup> pro Jahr. Das Tumorstadium war in Relation zum Body Mass Index (BMI) größer als das Wachstum des Kindes [42]. Bei einer Analyse von Daten zu Kindern mit NF1 und PN des Cincinnati Children's Hospital Medical Center in den Vereinigten Staaten von Amerika (engl. United States of America, USA) konnte festgestellt werden, dass die Identifizierung der PN in 52 % der Fälle im Alter bis zu drei Jahren erfolgte. PN können räumlich begrenzt vorkommen oder mehrere Körperregionen betreffen. Am häufigsten treten PN bei Kindern in den Extremitäten (22 %),

im Kopf- (24 %) und im Halsbereich (14 %) auf [7]. Viele der Patienten haben dabei mehr als ein PN. Aufgrund ihrer Größe, Ausbreitung und Lokalisation, können PN verschiedenste schwerwiegende Einschränkungen verursachen.

Eine klinisch relevante spontane Reduktion des Volumens von PN wurde bislang weder in klinischen Studien [41, 43] noch in der Praxis durch Fachärzte beobachtet [44]. Prof. Dr. Rosenbaum, Chefarzt der Klinik für Kinder und Jugendmedizin der Sana Kliniken in Duisburg, erläuterte in der vergangenen Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren von Selumetinib für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche, dass die Schwankungen im Tumorumfang, die manche Patienten erfahren, anhand der sehr flüssighaltigen Zusammensetzung der PN zu erklären sind. Durch den geringen zellulären Anteil und gleichzeitig hohen Anteil an kollagener Matrix kann, je nach Außentemperatur und Einstrom oder Abstrom von Blut, der Eindruck entstehen, dass das PN weniger oder mehr geschwollen ist. Es kommt daher äußerst selten vor, dass sich PN im Kindes und Jugendalter zurückbilden [44]. So kommt auch der G-BA in den Tragenden Gründen zu Selumetinib zu der Schlussfolgerung, dass mit hinreichender Sicherheit im natürlichen Krankheitsverlauf keine Spontanremission auftritt [45]. Insofern ist im natürlichen Krankheitsverlauf durch das Wachstum der PN regelmäßig mit einer Verschlechterung der Symptomatik zu rechnen [46]. Sobald sich PN assoziierte Symptome wie Entstellungen, Schmerzen und körperliche Beeinträchtigungen entwickeln, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese spontan abklingen [9, 41, 44, 47].

Des Weiteren haben Patienten mit einer höheren PN Tumormasse ein größeres Entartungsrisiko zu einem MPNST und weisen damit auch ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf [6, 21]. Bei diesem aggressiven, genetisch komplexen Weichteilsarkom ist die Prognose mit 5-Jahres-Überlebensraten von 43 % besonders ungünstig [48].

### 3.2.1.2.3 Symptomatik und Krankheitslast durch PN

PN lösen eine Vielzahl weitreichender Symptome aus, die vor allem für Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren altersbedingt unmittelbar entwicklungsrelevant sind. Aktuellen Daten zufolge leiden ca. 30 % bis 60 % der Patienten unter neuropathischen tumorassoziierten Schmerzen [49, 50]. PN assoziierte Schmerzen können schwerwiegend und lassen sich auch durch Schmerzmitteleinsatz nicht vollständig kontrollieren. Zudem können PN je nach Lokalisation orthopädische Symptome auslösen und dadurch die Bewegungsfreiheit eines Gelenks einschränken, Schmerzen bei der Bewegung hervorrufen oder die Motorik auf andere vielfältige Weisen einschränken. Beispielsweise können wachsende PN im Bereich der paraspinalen Muskulatur Deformationen der Wirbelsäule auslösen, wodurch Druck auf Spinalnerven entstehen kann. Dies kann wiederum zu motorischen Einschränkungen, Muskelschwäche und Lähmungen führen [51]. PN in räumlicher Nähe der Atemwege können zur Einschränkung der Atemfunktion bis hin zu einer kompletten lebensgefährlichen Atemwegsobstruktion führen [7]. Einschränkungen der Atemfunktion können sich zudem negativ auf die Schlafqualität der Patienten auswirken und unter anderem eine Schlafapnoe hervorrufen. PN in der Region des Darms oder der Blase können deren Funktion

beeinträchtigen und Symptome wie Harn- oder Stuhlinkontinenz, Hämaturie, aber auch einen Ileus verursachen oder die Harnfrequenz beeinflussen [41]. Auch die Sehfähigkeit der Patienten kann entscheidend beeinträchtigt sein, wenn sich PN in der Nähe des Augenlids oder der Augenhöhle befinden und so z. B. den Augapfel verdrängen und das Sehvermögen stark beeinträchtigen. Bei einigen Patienten kann das PN den Kammerwasserabfluss behindern und dadurch zur Entstehung eines Glaukoms führen [52].

Die durchschnittliche Anzahl der Krankenhausaufenthalte pro Patient mit NF1 assoziierten PN ist mehr als doppelt so hoch wie in der Allgemeinbevölkerung [53, 54]. Insbesondere sind Krankenhausaufenthalte im Rahmen von chirurgischen (Teil-)Resektionen von PN, der Behandlung von anderen, malignen Tumoren wie der MPNST, Gliomen oder Brustkrebs oder der Behandlung aufgrund einer Wirbelsäulenkompression notwendig [53]. Hierbei stellen MPNST die Hauptmortalitätsursachen bei NF1 dar, da sie schwer zu erkennen, oft weit metastasieren und Behandlungsmöglichkeiten für MPNST sehr begrenzt sind [11, 55, 56].

Ein weiteres Symptom der PN ist die erhebliche Entstellung aufgrund der PN [3, 41]. PN, die im Kopf- oder Halsbereich auftreten, können verschiedene Grade kosmetischer und funktioneller Deformierungen und Entstellungen bewirken und in schweren Fällen sogar das gesamte Gesicht des Patienten entstellen [57, 58]. Dies gilt auch für PN im Bereich der Augenhöhle und der Augenlider, welche eine Lidmuskelschwäche, ein Hervortreten des Augapfels, Wangenverformungen und Asymmetrie der Augenlider hervorrufen und so erhebliche Veränderungen des Erscheinungsbildes verursachen können [52].

Abbildung 3-2 zeigt einen 15 Tage alten Säugling mit bereits bei Geburt sichtbaren PN im Halsbereich. Perinatal kam es zu einem akuten Lungenversagen, das eine Intubation und Beatmung erforderlich machte. Aufgrund des fortgeschrittenen Tumorwachstums wurde eine Teilresektion vorgenommen. Der Tumor erstreckte sich über die gesamte rechte Halsseite, infiltrierte die Speiseröhre und befiel die Vena jugularis interna sowie alle unteren Hirnnerven. Im Verlauf wurden aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung eine Tracheotomie und eine Gastrostomie durchgeführt [59].



Abbildung 3-2: Säugling mit PN im Halsbereich

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Quelle: [59]

Die Beeinträchtigungen und Einschränkungen bestehen meist lebenslang. Ohne Therapie tritt keine Verbesserung der Symptome auf und eine Spontanremission ist bei PN praktisch ausgeschlossen [41, 43, 45, 46]. Die bisherigen Behandlungsmöglichkeiten waren hauptsächlich auf die chirurgische Resektion der PN beschränkt (siehe Abschnitt 3.2.2).

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

Das vorliegende Dossier basiert auf der Zulassungserweiterung von Selumetinib (Koselugo®), auf Basis der Studie **SPRINKLE**, 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 beinhaltet. Die vorliegende bewertungsrelevante Patientenpopulation umfasst Kinder im Alter von **einem Jahr bis unter drei Jahren** mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 (siehe Abschnitt 3.1.1) [60].

Das Patientenkollektiv mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 ist charakterisiert durch inoperable 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. Innerhalb der vorliegenden bewertungsrelevanten Population ist der Leidensdruck erheblich, da das Tumolvolumen bei kleinen Kindern aufgrund des inversen Zusammenhangs zwischen Alter und Wachstumsgeschwindigkeit besonders rasch wächst. Diese Patienten können neben der teils erheblichen äußerlichen Entstellung unter tumorassoziierten neuropathischen Schmerzen, Einschränkungen der Motorfunktion, des Sehvermögens und der Atemfunktion leiden. Allerdings korreliert die Größe der PN nicht zwingend mit der Symptomatik. Diese steht vielmehr mit der Lokalisation der PN und der durch sie verursachten funktionellen Einschränkung in Zusammenhang. Daher stellt das zugrunde liegende Anwendungsgebiet eine Erkrankung mit sehr variabler Symptomatik dar.

### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

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

*Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung 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.*

Selumetinib (Koselugo®) ist seit Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency, EMA) im Juni 2021 die erste zugelassene medikamentöse Therapie zur zielgerichteten Behandlung von Kindern und Jugendlichen (ab drei Jahren) mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 [61]. Der selektive MEK1/2-Inhibitor Selumetinib hat die Therapie grundlegend verändert, da sowohl eine anhaltende Reduktion des Tumorumfanges als auch klinisch relevante Verbesserungen hinsichtlich Schmerzen, Funktionalität und gesundheitsbezogener Lebensqualität erreicht werden konnten [62]. Seit der Zulassung im Jahr 2021 hat sich Selumetinib als Standardtherapie im Anwendungsgebiet der Kinder ab drei Jahren und Jugendlichen etabliert und wird in der deutschen S2k-Leitlinie empfohlen [4]. Nachdem im Jahr 2025 die Zulassungserweiterung auf erwachsene Patienten erfolgte [63], wurde am 09. Januar 2026 die Granulatformulierung von Selumetinib zur Behandlung von Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren und von älteren Patienten mit Schluckschwierigkeiten zugelassen. 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** [60, 64-66].

### **Bisherige Behandlungsmöglichkeiten der PN**

Im Anwendungsgebiet der Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN sind die PN als nicht operabel eingestuft. 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 Tumorumfanges und damit die Erleichterung der durch die PN ausgelösten Symptome wie Schmerz, Entstellung und Einschränkungen der körperlichen Funktionen [1-4].

Allerdings ist die chirurgische Resektion in vielen Fällen äußerst schwierig, da es sich bei den PN meist um große und komplexe Tumoren handelt, die um, in oder nahe lebenswichtiger Strukturen wachsen. Im Kopf- und Halsbereich ist das chirurgische Management durch die infiltrierende Natur dieser Tumoren, die inhärente operative Morbidität und die hohe Rezidivrate limitiert. Funktionelle Störungen sind beim Resezieren von Tumoren im Kopf- und Halsbereich fast unvermeidlich [67]. Die Schwierigkeit bei PN liegt daher oft darin, sie adäquat operativ zu behandeln, ohne wichtige Nerven oder Blutgefäße zu schädigen. PN sind hochvaskularisiert, sodass eine Operation oft zu exzessiven Blutungen führen kann [68]. Die räumliche Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Grad der Vaskularität und Invasivität des PN, sind wichtige Faktoren für die Beurteilung, in welchem Umfang eine Resektion eines PN durchgeführt werden kann. Man unterscheidet dabei drei Möglichkeiten:

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

Besonders die chirurgische Resektion von PN im Gesichtsbereich stellt eine wesentliche Herausforderung dar, da die Schädigung oder Zerstörung von Gesichtsnerven zu Lähmungen und neuen Fehlbildungen oder Funktionsstörungen führen kann [69]. Auch PN im Bereich des Fußes sind schwer zu reseziieren, da der Tumor bis in tiefere Gewebsschichten durchdringt. Der Eingriff gilt als gefährlich und wenig aussichtsreich. Die Gefahr für erhebliche Wundheilungsstörungen, sekundäre Nekrosen und im schlimmsten Fall der Verlust des Fußes sind groß [4]. Daher kann die Resektion in den meisten Fällen aufgrund der räumlichen Nähe der PN zu lebenswichtigen Strukturen nicht oder nicht vollständig durchgeführt werden, ohne die Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes zu riskieren [3, 41]. In einer Studie wurde gezeigt, dass bei mehr als zwei Drittel der Patienten mit PN nur eine Teilresektion durchgeführt werden konnte und bei einem Großteil dieser Patienten weniger als die Hälfte des Tumors reseziert wurde. Bei fast komplett resezierten Tumoren lag die Rezidivrate bei ca. 40 %. Eine weitere Studie bestätigt, dass trotz kurzfristiger Reduktion des Tumolvolumens die PN aufgrund der hohen Rezidivrate bzw. einer unvollständigen Resektion weiterhin Symptome verursachten. Die Rezidivrate lag insgesamt bei 43 % bzw. 45 %. PN, die im Kopf, Hals und Thorax lokalisiert waren, hatten die höchste Rezidivrate [7, 43]. Dies zeigte sich auch in einer Untersuchung bei Kindern mit PN im Kopf- oder Halsbereich: die Rezidivrate bei großen PN betrug 100 % in einem Zeitraum von etwa acht Jahren [70]. Bei Kindern unter drei Jahren mit Tumoren im Bereich des Halses und des Mediastinums trat ein schwerer Atemwegsdruck am häufigsten auf, sodass eine lebensrettende Tracheotomie durchgeführt werden musste [7]. Das erneute Wachstum von PN nach einer inkompletten Resektion ist mit einem hohen Residualvolumen sowie einem tiefen und diffusen Auftreten der PN assoziiert [62, 71]. In einer retrospektiven Studie wurde festgestellt, dass bei 50 % der Patienten mit einem großen Tumor, der reseziert wurde, eine weitere Operation folgen musste [72]. Neben der operativen Resektion der PN kommen auch invasive Verfahren, wie die Tracheotomie, in Frage, um die Atemwegsmorbidität zu lindern [41]. Patienten im Anwendungsgebiet sind durch Operationen und dem stark beeinträchtigenden Erscheinungsbild der PN einem hohen Leidensdruck ausgesetzt. Da das PN-Volumen vor allem im frühen Kindesalter rasch zunehmen kann, besteht ein besonderer Bedarf an geeigneten pharmakologischen Therapien für die vorliegende bewertungsrelevante Population der Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren [6].

### **Medikamentöse Behandlungsansätze**

Die Behandlung mit traditionellen antineoplastischen Mitteln wie Strahlen- und Chemotherapie zeigte bei den im biologischen Sinne gutartigen PN keine Wirksamkeit und barg darüber hinaus ein hohes Risiko für eine maligne Transformation [73]. Für die medikamentöse Behandlung der PN wurden unterschiedliche zielgerichtete Wirkstoffe untersucht, die in mehreren Studien eine unzureichende Wirksamkeit zeigten [74-77]. So wies Everolimus keine Wirksamkeit in Bezug auf eine Verkleinerung des PN bzw. eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit auf. Inwiefern Everolimus als Teil einer Kombinationstherapie gegebenenfalls mit einer anderen Zielstruktur des Rapamycins im Säugetier (engl. Mechanistic Target of Rapamycin, mTOR)-Inhibitor Wirkung zeigen kann, ist derzeit unklar [77]. Tipifarnib zeigte eine gute Verträglichkeit und trug signifikant zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bei ( $p = 0,015$ ). Der Farnesyltransferase-Inhibitor beeinflusste jedoch nicht die Zeit bis zu einer Progression des PN [76]. Pirfenidon, ein Pyridon-Derivat, zeigte keine Wirksamkeit oder

andere Vorteile bei Patienten mit PN [75]. Der mTOR-Inhibitor Sirolimus verlängerte die Zeit bis zu einer Progression im Vergleich zum Kontrollarm um fast vier Monate [74], allerdings liegt für Sirolimus im Anwendungsgebiet keine Zulassung vor. Weiter werden die ebenfalls bei NF1 nicht zugelassenen Wirkstoffe Imatinib und pegylierte Interferone genannt, die in Einzelfällen zu einer Größenreduktion der Tumore geführt haben, ohne jedoch die kausale Ursache der Erkrankung zu adressieren [1]. Der kürzlich zugelassene MEK1/2-Inhibitor Mirdametinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit NF1 ab einem Alter von zwei Jahren, ist im deutschen Markt erst seit dem 01. Oktober 2025 verfügbar und zeigte zuletzt positive Ergebnisse in einer einarmigen Phase-IIb-Studie [78].

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

Die klinische Symptomatik ist bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren durch PN bedingten Symptome sind vielfältig. PN können überall im Körper auftreten – unter der Haut oder in tieferen Gewebeschichten [7, 41] – und führen zu einer äußerst heterogenen Symptomatik. Oft sind mehrere Körperregionen betroffen, wobei die Symptomatik maßgeblich von der Lage des Tumors bestimmt wird: So können unter anderem Motorik, Sehvermögen, Atmung sowie Darm und Blasenfunktionen beeinträchtigt sein [3, 41]. Zudem gehen periphere Nerventumoren oft mit Schmerzen einher [79, 80]. Die symptomatische Behandlung im Sinne des BSC richtet sich nach den subjektiven Bedürfnissen des Patienten und ist demnach patientenindividuell sehr unterschiedlich.

Durch die hohe emotionale Belastung der Erkrankung ist eine individuelle, psychologische und familiäre Betreuung besonders wichtig, sowie eine Sensibilisierung der Patienten und Eltern, um möglichst schnell Veränderungen festzustellen und therapieren zu können [2, 24, 81].

### ***Schmerzbehandlung***

NF1 kann mit hohen Schmerzen verbunden sein. Viele Patienten mit NF1 assoziierten PN sind auf die regelmäßige Einnahme von Schmerzmitteln angewiesen [41, 46, 51, 79, 80]. Die Linderung der PN assoziierten Schmerzen ist oft limitiert, insbesondere wenn die PN weiter an Volumen zunehmen [82]. Darüber hinaus ist die langfristige Einnahme von Schmerzmitteln, mit dem Auftreten schwerer Nebenwirkungen verbunden [83, 84]. Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahre ist die Evidenz zu spezifischen Schmerztherapien in diesem Alterssegment ist begrenzt; der Fokus liegt auf eine altersgerechte Behandlung der Schmerzen [85-88]. Diese beinhalten beispielweise Basisanalgetika sowie bei Bedarf kurzzeitig kurzwirksame Opioide [85]. Die Schmerztherapie zielt lediglich auf die Linderung der Symptome ab, nicht jedoch auf die Behandlung der zugrunde liegenden Ursache. Ohne eine kausale Therapie können PN weiterwachsen und potenziell lebensbedrohlich werden oder erhebliche funktionelle Einschränkungen wie Atemwegskompressionen, Sehstörungen oder motorische Beeinträchtigungen verursachen.

### Therapeutischer Wert von Selumetinib zur Behandlung von PN

Beim Wirkstoff Selumetinib handelt es sich um eine zugelassene und zielgerichtete Therapie für Patienten mit inoperablen symptomatischen PN, die die kausale Ursache der Erkrankung adressiert. Selumetinib inhibiert die MEK1/2 und kann so die infolge des Neurofibrominverlusts hyperaktive Ras/Raf/MEK/ERK-Signalkaskade herunterregulieren, bevor es zu einer Stimulation der Zellproliferation kommt. Selumetinib hemmt somit 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 Symptomanifestationen ursächlich zu behandeln.

So zeigten die Langzeitdaten (Beobachtungszeitraum von bis zu fünf Jahren) der Phase-II-Studie **SPRINT**, welche die Zulassungsstudie für das Anwendungsgebiet der Kinder ab drei Jahren und Jugendlichen darstellt und als unterstützende Evidenz für die vorliegende EMA-Zulassungserweiterung dient [64-66, 89], dass die Patienten im Median 57,5 Behandlungszyklen (Bereich 1 bis 100; ein Zyklus entspricht 28 Tage) erhielten. Dabei konnten insgesamt 68 % aller Patienten eine klinisch bedeutsame Reduktion der Zielläsion um mindestens 20 % unter der Behandlung mit Selumetinib erreichen [90]. Die Volumenreduktion und die damit verbundene Erleichterung der Krankheitslast konnte auch noch nach einem Jahr nachgewiesen werden und bestätigt eine anhaltende Wirksamkeit von Selumetinib [91]. Die positiven Effekte unter der Behandlung mit Selumetinib können anhand zusätzlicher Evidenz einer japanischen, chinesischen und koreanischen Kohorte bekräftigt werden [92-94]. *Vaassen et al.* (2024) berichteten zudem aus einem deutschen Studienzentrum über mehrere Jahre hinweg von einer nachhaltigen Volumenreduktion unter Selumetinib, auch bei Patienten mit multiplen PN [95].

Selumetinib kann aufgrund seines Wirkmechanismus zu einer Volumenreduktion vorhandener Tumoren unabhängig von der Lokalisation der PN führen. Bereits eine Stabilisierung des Wachstums durch Selumetinib trägt dazu bei, dass die PN im Volumen nicht fortschreiten und somit eine einhergehende Symptomatik verhindert werden kann. Patienten mit NF1 und symptomatischen PN haben ein signifikant erhöhtes Risiko für unkontrolliertes und unvorhersehbares Tumorwachstum, insbesondere bei jüngeren Kindern. In der Literatur wird berichtet, dass der Großteil der PN im Verlauf der Erkrankung kontinuierlich wächst, wobei ein besonders schnelles Wachstum typischerweise in der pädiatrischen Population beobachtet wird [41, 96].

Die Relevanz der Volumenreduktion der PN spiegelte sich auch in den erzielten positiven Effekten zur Morbidität der **SPRINT** Studie wider. So erreichten 60 % aller Patienten in der Abnahme der Neurofibrom bedingten Schmerzintensität klinisch bedeutsame Werte [91]. Selumetinib reduzierte PN assoziierte Symptome wie körperliche Einschränkungen der Motorik, der Atemfunktion oder der Sehfähigkeit und verringerte die emotionale und psychologische Belastung. Die Therapie mit Selumetinib verbesserte zudem die gesundheitsbezogene Lebensqualität.



Abbildung 3-3: Zehn Jahre alter Patient aus der **SPRINT** Studie nach einem Jahr unter Selumetinib-Behandlung

Anmerkung: links vor der Behandlung mit Selumetinib, rechts nach 13 Zyklen Selumetinib.

Quelle: [61]

Nach fast fünf Jahren der Behandlung mit Selumetinib ist das Tumolvolumen über 60 % reduziert worden. Der betroffene Patient wird nicht mehr darauf angesprochen, was mit seinem Hals nicht in Ordnung sei, da der Tumor kaum noch sichtbar ist [97].



Abbildung 3-4: Zehn Jahre alter Patient aus der **SPRINT** Studie nach fünf Jahren unter Selumetinib-Behandlung

Anmerkung: links bei Einschluss in die Studie, rechts im Alter von 14 Jahren nach fast fünf Jahren Behandlung mit Selumetinib.

Quelle: [97]

Eine Verbesserung der Entstellung ist in der Versorgung und auch für die Betroffenen von bedeutender klinischer Relevanz, da diese erheblichen negativen Konsequenzen in der Entwicklung sowie in Bezug auf das Selbstbild mit sich bringt.

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 [4]. 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.

Selumetinib wurde bisher oral als Hartkapsel zum Schlucken verabreicht und erlaubt eine unkomplizierte Anwendung im häuslichen Umfeld von Kindern unter Aufsicht der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten sowie von Jugendlichen und Erwachsenen [63]. Mit der Einführung der Granulatformulierung sowie der Zulassungserweiterung für Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren und ältere Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 wird der Zugang zu einer wirksamen, systemischen, alters- und gewichtsadaptierten Therapie mit Selumetinib ermöglicht, besonders für Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren [60, 89]. 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. Beide Formulierungen von Selumetinib werden in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) dosiert. Die Granulatformulierung ist in zwei Wirkstärken verfügbar (5 mg und 7,5 mg) und wird durch vorsichtiges Öffnen der Kapsel entnommen. Der gesamte Inhalt (etwa ein bis drei Teelöffel) wird auf weiche Nahrungsmittel wie Joghurt, Fruchtsauce, Fruchtpüree oder Fruchtmarmelade appliziert [60]. Bei der Behandlung von Kindern ist für die Therapietreue eine gut akzeptierte Darreichungsform von zentraler Bedeutung.

Die Granulatformulierung wurde primär für die adäquate orale Dosierung bei Kindern mit einer KOF von  $< 0,55 \text{ m}^2$  sowie für Kleinkinder mit Schluckschwierigkeiten entwickelt [98]. Obwohl gemäß Zulassung auch ältere Patienten mit Schluckschwierigkeiten von dieser Formulierung profitieren können, ergeben sich erhebliche praktische Limitationen. Bei einer empfohlenen Dosierung für Erwachsene von 50 mg zweimal täglich (BID) ergibt sich aufgrund der verfügbaren Granulatstärken eine Einnahme von sechs Kapseln à 7,5 mg plus einer Kapsel à 5 mg pro Einzeldosis, was bei zweimaliger täglicher Gabe insgesamt 14 Kapseln pro Tag entspricht. Diese Dosierung kann die Therapieadhärenz und klinische Praktikabilität erheblich

beeinträchtigen. Zudem weist die Hartkapsel zur oralen Einnahme bereits ein kompaktes Maß von ca. 14 mm × 5 mm auf, was die Notwendigkeit einer alternativen Formulierung bei älteren Patienten relativiert [60, 63]. 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) [89].

In diesem Zusammenhang ist die Anzahl der NF1-Patienten mit Schluckschwierigkeiten zu betrachten, auf die sich der Einsatz der Granulatformulierung bezieht. Diese lässt sich derzeit nicht valide quantifizieren, da keine belastbaren publizierten Daten vorliegen und es nur sehr heterogene Dokumentationspraktiken gibt. Basierend auf einem informellen Austausch mit klinischen Experten für NF1 in Deutschland, ist von einer sehr geringen Fallzahl auszugehen, die für die Versorgungsplanung und die Nutzenbewertung quantitativ vernachlässigbar ist, ohne die grundsätzliche Relevanz der Darreichungsform für die betroffene Untergruppe in Frage zu stellen.

Die vorliegend zulassungsrelevante, laufende Studie **SPRINKLE** (ein Jahr bis unter sieben Jahre) untersucht neben der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit in erster Linie die Pharmakokinetik (PK) von Selumetinib bei Kindern ab einem Jahr bis unter sieben Jahren, wobei das primäre Studienziel einer adäquaten körperrgewichtsadaptierten Dosierung erfolgreich erreicht wurde [89]. Mit dem aktuell verfügbaren Datenschnitt (engl. Data Cut-off, DCO)1 erfolgten Analysen der PK, Schmackhaftigkeit und Sicherheit und Verträglichkeit. Zur Erweiterung und Absicherung der Aussagekraft dient ein strukturierter Evidenztransfer aus angrenzenden Populationen (siehe Modul 4 C). Die Evidenz zeigt einen großen therapielevanten Nutzen mittels der drei Zulassungsstudien von Selumetinib, **SPRINKLE**, **SPRINT** (ab drei Jahre und Jugendliche) und **KOMET** (ab 18 Jahre), über die Altersgruppen hinweg. Die Konsistenz dieser Ergebnisse zeigte sich in den verschiedenen Altersgruppen. Insgesamt ergaben sich ausgeprägte und klinisch relevante Effekte im Hinblick auf den therapielevanten Nutzen bei gleichzeitig gut steuerbarem Verträglichkeitsprofil. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale in der Studie **SPRINKLE** identifiziert [89, 98]. Nebenwirkungen der Behandlung mit Selumetinib sind in der Regel akzeptabel, gut behandelbar und reversibel. Aufgrund der langjährigen Erfahrung in der Behandlung kann das bekannte Sicherheitsprofil von Selumetinib antizipiert und erfolgreich therapiert werden [60, 63].

## Fazit

Bis zur Zulassung von Selumetinib im Jahr 2021 stand für Patienten mit inoperablen, symptomatischen PN keine geeignete Behandlungsoption zur Verfügung, welche die zugrundeliegende Ursache der Erkrankung zielgerichtet behandelte. Trotz der schwerwiegenden Symptome und erheblichen Beeinträchtigungen durch die PN bestand die Behandlungsoption für Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib nur aus einer unterstützenden symptomatischen Behandlung, der sogenannten BSC, welche die Symptome jedoch nicht zufriedenstellend lindern konnte. Der hohe Bedarf für eine kausale Therapie, die

an dem der PN-Entstehung zugrundeliegenden molekularen Defekt ansetzt, wird nun durch Selumetinib gedeckt.

Die vorliegende Einführung der Granulatformulierung sowie der Zulassungserweiterung für Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren und ältere Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 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** (siehe Abschnitt 3.1.1). Die neue Formulierung von Selumetinib wurde mit niedrigeren Wirkstärken gezielt für jüngere Kinder entwickelt.

Die vorliegende bewertungsrelevante Population der Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren 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. 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 [61, 90, 93, 98-103].

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

#### Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der NF1 in Deutschland

Für das vorliegende Dossier wurde die strukturierte Literaturrecherche zur Prävalenz und Inzidenz der NF1 in Deutschland basierend auf den vorherigen Dossiers zu Selumetinib aktualisiert [104, 105]. Im Rahmen der Recherche wurden für Deutschland keine aktuelleren bzw. zusätzlichen Quellen identifiziert. Folglich basieren die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz auf den Quellen der Erstbewertung.

***Angaben in der Literatur zur Prävalenz und Inzidenz der NF1 bei Kindern in Deutschland***

Bei der identifizierten Quelle zur Prävalenz der NF1 in Deutschland handelt es sich um die Publikation von *Lammert et al.* aus dem Jahr 2005 [106]. Zur Datenerhebung wurden in Zusammenarbeit mit lokalen Gesundheitsämtern in den Jahren 2000 und 2001 insgesamt 152.819 Kinder im Alter von sechs Jahren im Rahmen von medizinischen Routineuntersuchungen bei der Einschulung auf NF1 untersucht. Um eine möglichst vollständige Erfassung zu gewährleisten, wurde die Studie auf Gebiete in Deutschland beschränkt, in denen alle Kinder vor der Einschulung von einem Arzt des örtlichen Gesundheitsamtes untersucht wurden. Die Untersuchung wurde in insgesamt sechs deutschen Bundesländern durchgeführt: Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen und Saarland. Die Ergebnisse der Studie beruhen auf Daten von 84 von insgesamt 117 Gesundheitsämtern (70 %) der beteiligten Bundesländer im Jahr 2000 sowie von 110 von insgesamt 117 Gesundheitsämtern (94 %) im Jahr 2001.

Als Einschränkung dieser Studie ist zu berücksichtigen, dass die Kinder nicht auf alle vom NIH festgelegten Diagnosekriterien untersucht wurden, weil dies z. T. technisch nicht möglich war (z. B. Untersuchung auf Optikusgliome) oder das entsprechende Diagnosekriterium im Alter von sechs Jahren war noch nicht erfüllt (z. B. Lisch-Knötchen, dermale Neurofibrome). Daher basierte die Diagnose von NF1 auf dem Vorhandensein von mindestens zwei der folgenden Merkmale:

- Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken (Durchmesser  $\geq 0,5$  cm)
- Sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und/oder der Leistengegend (Freckling)
- Pseudoarthrose der Tibia
- Verwandter ersten Grades mit NF1

Die vorläufige Diagnose der NF1 wurde durch den Schularzt gestellt. Kinder mit einem Verdacht auf eine NF1 wurden zur abschließenden Diagnose an einen Neurologen oder einen Spezialisten überwiesen.

Die Diagnose der NF1 wurde im Jahr 2000 bei 22 von 67.602 Kindern und im Jahr 2001 bei 29 von 85.217 Kindern gestellt. Insgesamt wurde die NF1 bei 51 von 152.819 untersuchten Kindern diagnostiziert. Anhand dieser Daten wurde die minimale Prävalenz auf 3,3 je 10.000 geschätzt. Im Folgenden wird dieser Wert als untere Grenze der Spanne der Prävalenz der NF1 definiert.

Für die obere Grenze der Spanne wurden zusätzlich sieben weitere Kinder miteingeschlossen. Bei diesen sieben Kindern wurde das Diagnosemerkmal „mehr als sechs Café-au-lait-Flecken mit einem größten Durchmesser von mehr als 5 mm“ berichtet. Ein weiteres Diagnosemerkmal, das für die Diagnose der NF1 notwendig ist, bestand aber nicht. Diese sieben Kinder wurden nicht in die 51 diagnostizierten Fälle für die Schätzung der unteren Grenze der Prävalenz

einbezogen. Die Autoren der Publikation gehen davon aus, dass diese Kinder ebenfalls unter einer NF1 litten. Zum einen bestand die Möglichkeit, dass sie eines der nicht in der Studie eingeschlossenen Diagnosemerkmale aufwiesen (Lisch-Knötchen, Optikusgliom oder PN) und zum anderen erfüllten ca. 5 % der Patienten mit NF1 im Alter von sechs Jahren noch keine zwei der für die Diagnose notwendigen Kriterien [107]. Durch Einschluss dieser sieben Kinder lag die obere Grenze der Prävalenzspanne von 58 Fällen unter 152.819 Kindern, entsprechend 3,8 pro 10.000 Kinder.

Somit ergibt sich aus der Studie *Lammert et al.* (2005) eine Spanne für die **Prävalenz** der NF1 in Deutschland von **3,3 bis 3,8 je 10.000 Kinder**.

Die Autoren gehen davon aus, dass die **Inzidenz bei der Geburt mit der Prävalenz im Alter von sechs Jahren vergleichbar** ist [106]. Somit wird diese Spanne annäherungsweise auch für die Inzidenz angenommen.

#### ***Zusätzliche Angaben in der Literatur zur Prävalenz und Inzidenz der NF1 in Europa***

Die für Deutschland bestimmte Prävalenz und Inzidenz der NF1 wird im Folgenden mit weiteren Quellen zur NF1 in Europa verglichen.

*Kallionpää et al.* führten im Jahr 2018 eine retrospektive Studie auf Basis der Gesamtbevölkerung durch, mit dem Ziel, die Prävalenz der NF1 in Finnland zu bestimmen [108]. Die Daten basieren auf Patientenakten. Die Diagnose erfolgte anhand der Kriterien des NIH. Es wurde hierbei die Punktprävalenz am 31. Dezember 2005 ermittelt. In der Veröffentlichung ist die beobachtete Prävalenz von NF1 für verschiedene Altersklassen angegeben. Es wurde für Patienten

- im Alter von null bis vier Jahren eine Prävalenz von 1 in 2.894 (3,5 je 10.000);
- im Alter von fünf bis neun Jahren eine Prävalenz von 1 in 2.195 (4,6 je 10.000);
- im Alter von zehn bis 14 Jahren eine Prävalenz von 1 in 2.223 (4,5 je 10.000) und
- im Alter von 15 bis 19 Jahren eine Prävalenz von 1 in 3.012 (3,3 je 10.000)

bestimmt [108]. Für die **Prävalenz** unter pädiatrischen Patienten unter 20 Jahren ergibt sich somit eine Spanne von **3,3 bis 4,6 je 10.000**. Da das vorliegende bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Selumetinib nur Kinder im Alter < 3 Jahren umfasst, kann die Prävalenz als geringfügig überschätzt angesehen werden.

*McKeever et al.* veröffentlichten im Jahr 2008 Untersuchungen zur Prävalenz der NF1 in Nordirland bei Kindern unter 16 Jahren [109]. Hierfür wurden alle Fälle von NF1 bei Kindern unter 16 Jahren aus den Aufzeichnungen der Abteilung für medizinische Genetik des Belfast City Hospital, welches seit dem Jahr 1990 ein Register für NF1 führt, identifiziert. Aus den Aufzeichnungen und durch direkten Kontakt mit den Eltern der Patienten wurden relevante klinische Informationen zur NF1 gewonnen. Die Diagnose der NF1 erfolgte anhand der

Diagnosekriterien des NIH. Hierbei wurde eine **Prävalenz** von 1 in 5.681 (**1,8 je 10.000**) Kinder bestimmt [109].

*Evans et al.* veröffentlichten im Jahr 2010 Untersuchungen zur Prävalenz und Inzidenz von NF1, die im Rahmen eines in den Jahren 1989 und 1990 etablierten genetischen Registers für fünf Tumorprädispositionssyndrome (unter anderem NF1) in der Region Manchester im Nordwesten Englands erhoben wurden. Für NF1 lag die **Prävalenz** über alle Altersgruppen hinweg bei 1 in 4.560 (**2,2 je 10.000**). Ergänzend zur Prävalenz wurde die jährliche **Inzidenz** für NF1 bei Geburt mit 1 in 5.652 bis 1 in 2.712 (**1,8 bis 3,7 je 10.000**) Geburten angegeben [110].

*Huson et al.* veröffentlichten im Jahr 1989 eine bevölkerungsbasierte Studie zur Prävalenz der NF1 in Südostwales (668.100 Einwohner) [111]. Hierbei wurden 69 Familien mit 135 betroffenen Patienten identifiziert (60 Männer und 75 Frauen). Die Studie wurde zwischen Oktober 1983 und Februar 1986 durchgeführt. Die Fälle wurden durch Kontaktaufnahme mit Hausärzten und Fachärzten sowie durch Recherche von Krankenhausdaten identifiziert. Zusätzlich wurden die Aufzeichnungen von allen Familien, die seit dem Jahr 1972 an der genetischen Beratung am Universitätskrankenhaus von Wales teilnahmen, herangezogen.

Mindestens zwei der folgenden Merkmale mussten zur Diagnosestellung vorhanden sein:

- Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken (Durchmesser  $\geq 0,5$  cm bei prä-pubertären Patienten oder  $\geq 1,5$  cm bei post-pubertären Patienten)
- Sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und/oder der Leistengegend (Freckling)
- Zwei oder mehr dermale Neurofibrome oder ein PN
- Verwandter ersten Grades mit NF1

Die **Prävalenz** von NF1 wurde mit 1 in 4.000 bis 1 in 2.558 für Patienten unter 20 Jahren angegeben (**2,5 bis 3,9 je 10.000**). Diese Angabe kann näherungsweise als Prävalenz für pädiatrische Patienten herangezogen werden, auch wenn diese eine geringfügige Überschätzung aufgrund der Alterskategorie darstellen können. Unter Verwendung der Prävalenzdaten wird die **Inzidenz** von NF1 bei Geburt für die unter 20-Jährigen auf **3,9 je 10.000** geschätzt [111].

#### ***Fazit zur Prävalenz und Inzidenz der NF1***

Die identifizierten Prävalenzraten werden in Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2 zur Vergleichbarkeit als Patientenzahl je 10.000 Einwohner zusammenfassend dargestellt. Ergänzend stellt Tabelle 3-3 die Angaben zur Inzidenz der NF1 dar.

Tabelle 3-1: Tabellarische Darstellung der Prävalenz der NF1 in Deutschland

| Land/Region   | Publikation                        | Inzidenz NF1<br>(je 10.000) | Altersgruppe                  |
|---|------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Deutschland   | <i>Lammert et al. (2005) [106]</i> | 3,3 – 3,8                   | 6-Jährige bei der Einschulung |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                                    |                             |                               |

Tabelle 3-2: Tabellarische Darstellung der Prävalenz der NF1 in Europa

| Land/Region   | Publikation                           | Prävalenz NF1<br>(je 10.000) | Altersgruppe |
|---|---------------------------------------|------------------------------|--------------|
| Finnland  | <i>Kallionpää et al. (2018) [108]</i> | 3,3 – 4,6                    | 0 – 19 Jahre |
| Nordirland  | <i>McKeever et al. (2008) [109]</i>   | 1,8                          | < 16 Jahre   |
| England   | <i>Evans et al. (2010) [110]</i>      | 2,2                          | alle         |
| Südostwales   | <i>Huson et al. (1989) [112]</i>      | 2,5 – 3,9                    | 0 – 19 Jahre |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                                       |                              |              |

Tabelle 3-3: Tabellarische Darstellung der Inzidenz der NF1

| Land/Region   | Publikation                        | Inzidenz NF1<br>(je 10.000 Geburten) | Altersgruppe                  |
|---|------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Deutschland   | <i>Lammert et al. (2005) [106]</i> | 3,3 – 3,8                            | 6-Jährige bei der Einschulung |
| England   | <i>Evans et al. (2010) [110]</i>   | 1,8 – 3,7                            | Neugeborenen Screening        |
| Südostwales   | <i>Huson et al. (1989) [112]</i>   | 3,9                                  | Neugeborenen Screening        |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                                    |                                      |                               |

Die **Prävalenz** der NF1 liegt in europäischen Ländern zwischen **1,8 bis 4,6 je 10.000 Kinder**. Dabei kann für einige Untersuchungen eine Unterschätzung der Prävalenz nicht ausgeschlossen werden, da für die Identifizierung der Patienten mit einer NF1 nicht alle der möglichen Diagnosemerkmale berücksichtigt wurden. Zudem ist es denkbar, dass Patienten mit leichten Formen einer NF1 sich möglicherweise nicht in ärztliche Behandlung begeben haben und somit nicht erfasst wurden.

Ergänzend zur Prävalenz wird die **Inzidenz** der NF1 in europäischen Ländern mit **1,8 bis 3,9 je 10.000 Geburten** angegeben. Zu berücksichtigen ist, dass sich einige der klinischen Diagnosemerkmale der NF1 erst im Laufe der Kindheit und Jugend manifestieren [113]. Bis zum Alter von sechs bzw. acht Jahren kann die Diagnose einer NF1 jedoch bei bis zu 94 % bzw. 97 % der betroffenen Kinder anhand der Diagnosekriterien des NIH gestellt werden [107, 114].

Näherungsweise kann davon ausgegangen werden, dass bei pädiatrischen Patienten die Inzidenz der Prävalenz entspricht, da in diesem Alter nur wenige Patienten an den Folgen einer NF1 oder seiner Komplikationen versterben [106]. Die Prävalenzangaben innerhalb Europas liegen in der gleichen Größenordnung wie die Prävalenz der NF1 in Deutschland und bestätigen die oben beschriebene deutsche Prävalenz der NF1 von 3,3 bis 3,8 je 10.000 Kinder. Diese Prävalenz wird herangezogen, um die jährliche Anzahl der Patienten mit einer NF1 in Deutschland herzuleiten.

### ***Anzahl der Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahre mit einer NF1 in Deutschland***

Für die Berechnung der Anzahl der pädiatrischen Patienten mit einer NF1 in Deutschland wird die zuvor hergeleitete Prävalenz von **3,3 bis 3,8 je 10.000 Kindern** in Bezug zur Größe der altersentsprechenden deutschen Bevölkerung gesetzt (ein Jahr bis unter drei Jahre, entsprechend dem vorliegenden bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet von Selumetinib).

Für die Berechnung der Anzahl der Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren mit einer NF1 wurde eine Abfrage über die Gemeinsame Neue Statistische Informationssystem (GENESIS)-Online Datenbank des Statistischen Bundesamtes nach Bevölkerung (Fortschreibung des Bevölkerungsstandes) „Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre“ (Code 12411-0005) durchgeführt. Diese Abfrage kommt zum Stichtag 31. Dezember 2024 auf 1.445.102 Kinder (eins bis unter drei Jahre) [115]. Wird diese Anzahl mit dem Anteil der pädiatrischen Patienten mit einer NF1 multipliziert, ergibt dies eine jährliche Anzahl von **477 bis 549 Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren** mit NF1 in Deutschland.

### **3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

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

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes Arzneimittel)                  | Anzahl der Patienten in der<br>Zielpopulation (inklusive<br>Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in<br>der Zielpopulation (inklusive<br>Angabe der Unsicherheit) |
|--|--|--|
| Selumetinib (Koselugo®)  | 62 – 106   | 56 – 95  |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.<br>Quelle: [116] |  |  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

### Herleitung der Zielpopulation

In Abschnitt 3.2.3 wurde die Prävalenz der NF1 in Deutschland und die Anzahl der Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 bestimmt. Das vorliegende bewertungsrelevante Anwendungsgebiet von Selumetinib ist jedoch weiter eingeschränkt. Selumetinib ist zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 indiziert.

Die Herleitung der Zielpopulation für Selumetinib folgt dem in den vorangegangenen Verfahren für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche angewandten Vorgehen [104, 105]. Für die Altersgruppe von einem Jahr bis unter drei Jahren war eine belastbare Adaption aufgrund der begrenzten Datenlage nicht möglich. Es erfolgen Konkretisierungen, die die in der Bewertung geäußerte Kritik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) berücksichtigen [117, 118].

Die Anteile der Patienten mit symptomatischen und inoperablen PN werden in mehreren Schritten abgeleitet:

1. Anzahl der pädiatrischen Patienten (eins bis unter drei Jahre) mit NF1 in Deutschland
2. Berechnung des Patientenanteils mit NF1 und mindestens einem PN
3. Berechnung des Patientenanteils mit NF1 und PN, deren PN symptomatisch ist

4. Berechnung des Patientenanteils mit NF1 und symptomatischen PN, deren PN inoperabel ist
5. Berechnung der Anzahl der Patienten der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)

Zur Identifikation von Angaben zu Anteilen mit symptomatischen und/oder inoperablen PN, wurde eine orientierende Literaturrecherche (siehe Abschnitt 3.3.7) durchgeführt. Bei der Auswahl der Quellen wurden Quellen priorisiert, welche den wissenschaftlichen Fortschritt in der Diagnose der PN berücksichtigen, sowie Quellen, die den deutschen Versorgungskontext, bezogen auf diagnostische und chirurgische Möglichkeiten, abbilden.

### **1. Anzahl der pädiatrischen Patienten (eins bis unter drei Jahre) mit NF1 in Deutschland**

In Abschnitt 3.2.3 wurden 477 bis 549 pädiatrische Patienten (eins bis unter drei Jahre) mit NF1 in Deutschland hergeleitet.

### **2. Berechnung des Patientenanteils mit NF1 und mindestens einem PN**

In der Literatur wird berichtet, dass PN bei ca. 23 % bis 56 % der Patienten mit NF1 detektiert werden [34-40]. Schätzungen am oberen Ende dieser Spanne basieren auf Studien, die zur Diagnose bildgebende Verfahren anwenden [3]. Ein Verfahren ist das Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (MRT) (engl. Whole Body Magnetic Resonance Imaging, WBMRI) durch das auch interne PN, d. h. PN, die im Körperinneren des Patienten liegen und äußerlich nicht sichtbar sind, erkannt werden können. Im Vergleich zu Studien ohne den Einsatz eines WBMRI, die nur äußerlich sichtbare PN beurteilen, stellen Angaben aus Studien mit WBMRI eine zuverlässigere Schätzung dar. Es wird daher davon ausgegangen, dass der Anteil der Patienten mit PN bei Studien ohne Verwendung von WBMRI unterschätzt wird. In der Literatur werden in Studien ohne Einsatz eines WBMRI PN bei 24 % bis 40 % der Patienten berichtet [37, 119, 120]. Bei diesen Studien wurden jedoch interne PN nicht berücksichtigt. Daher werden diese Angaben nicht zur Bestimmung des Anteiles der Patienten mit PN herangezogen.

Angaben zum Anteil der Patienten mit PN basierend auf WBMRI wurden in Publikationen von *Mautner et al.* (2008) und *Nguyen et al.* (2011, 2012) veröffentlicht [35, 121, 122].

In der Studie von *Mautner et al.* (2008) wurden 13 NF1-Patienten mit MPNST und 26 NF1-Patienten ohne MPNST mittels WBMRI auf interne PN untersucht. Patienten aller Altersklassen wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Bei 22 von insgesamt 39 Patienten (**56,4 %**) wurden PN festgestellt [35]. Das Ziel war die Gegenüberstellung der Tumorlast von Patienten mit und ohne MPNST, wodurch die Anzahl der Patienten mit MPNST in dieser Studie erhöht ist. Aufgrund der Korrelation zwischen PN und MPNST ist somit eine leichte Überschätzung des Anteils der Patienten mit PN möglich.

In der Studie von *Nguyen et al.* (2011) wurden 65 Kinder mit NF1 mittels WBMRI untersucht. Ziel war es, die Häufigkeit und die klinischen Merkmale von PN bei Kindern mit NF1 zu bestimmen. Bei 37 der 65 Patienten (**56,9 %**) wurden insgesamt 73 PN festgestellt [122].

In der Studie von *Nguyen et al.* (2012) wurden 201 Patienten mit NF1 mittels WBMRI untersucht. Ziel dieser retrospektiven Studie war die Untersuchung der natürlichen Wachstumsdynamik von internen PN bei Patienten aller Altersklassen mit NF1. Bei insgesamt 100 der 201 eingeschlossenen Patienten (**49,8 %**) wurde mindestens ein PN festgestellt [121].

Diese drei Studien wurden in Deutschland durchgeführt und bilden daher den deutschen Versorgungskontext ab. Für die Ableitung der Patientenzahlen wird im Folgenden die Studie von *Nguyen et al.* (2011) herangezogen, da hier der Anteil an Patienten mit PN in einer rein pädiatrischen Population untersucht wurde. *Mautner et al.* (2008) und *Nguyen et al.* (2012) kommen auf vergleichbare Anteile unabhängig vom Alter der Patienten (vgl. Tabelle 3-5). Somit ist der Anteil an Patienten mit PN mit **56,9 %** plausibel.

Tabelle 3-5: Anteil der Patienten mit NF1 und PN

| Publikation   | Anteil der Patienten mit PN | Rate          |
|---|-----------------------------|---------------|
| <i>Mautner et al.</i> (2008) [35]                         | 22 von 39                   | <b>56,4 %</b> |
| <i>Nguyen et al.</i> (2011) [122]                         | 37 von 65                   | <b>56,9 %</b> |
| <i>Nguyen et al.</i> (2012) [121]                         | 100 von 201                 | <b>49,8 %</b> |
| Anteil der Patienten mit NF1 und PN: <b>56,9 %</b>        |                             |               |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                             |               |

### 3. Berechnung des Patientenanteils mit NF1 und PN, deren PN symptomatisch ist

Die durch PN hervorgerufene Symptomatik ist vielfältig. So können die PN schwere Schmerzen, motorische Einschränkungen, Einschränkungen des Sehvermögens oder der Atemfunktion sowie schwere Entstellungen verursachen (vgl. Abschnitt 3.2.1). Es ist davon auszugehen, dass ein Großteil der Patienten mit äußerlich sichtbaren PN von einer Entstellung betroffen ist.

Angaben zum Anteil der symptomatischen PN können der Publikation von *Nguyen et al.* aus dem Jahr 2011 (siehe auch Schritt 2 der Herleitung) entnommen werden [122]. Demnach hatten in dieser Studie 17 der 37 pädiatrischen Patienten mit PN (**45,9 %**) auch mindestens ein symptomatisches PN. Folglich wird dieser Anteil für Patienten mit NF1 und PN, deren PN symptomatisch ist, angenommen.

Zur Plausibilisierung dieses Wertes wurden weitere internationale Studien identifiziert. So berichtet *Poyhonen et al.* (2000) Anteile an symptomatischen PN unter Patienten aller Altersklassen mit NF1 von 20 %. *Cnossen et al.* (1998) und *Prada et al.* (2012) identifizierten einen Anteil von 18 % bzw. 30 % an symptomatischen PN unter pädiatrischen Patienten mit NF1 [7, 119, 123]. Um diese Quellen mit dem hergeleiteten Wert vergleichen zu können, wird der Anteil von 45,9 % an symptomatischen PN mit der obigen Spanne aus Schritt 2 für den Anteil der Patienten mit NF1 und PN (49,8 % bis 56,9 %) multipliziert. Es ergibt sich eine Spanne von 22,9 % bis 26,1 % an NF1-Patienten mit symptomatische PN. Die auf Basis der *Nguyen et al.* (2011) erhaltene Spanne liegt innerhalb der Ergebnisse aus Finnland und den

USA und ist somit plausibel. Sie wird zur weiteren Herleitung der Zielpopulation herangezogen.

#### **4. Berechnung des Patientenanteils mit NF1 und symptomatischen und inoperablen PN**

Die vollständige Resektion der PN ist in der Regel nur bei wenigen Patienten indiziert, da PN eng mit dem umliegenden Gewebe und den Nervenfasern verflochten sind und eine hohe Vaskularität aufweisen. Eine operative Entfernung der PN kann daher mit einer gravierenden Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes und hohen Risiken für Komplikationen einhergehen [1, 3]. PN, die nicht vollständig reseziert werden können, werden als inoperabel bezeichnet. Zur Abschätzung des Anteils an Patienten mit NF1 und symptomatischen und inoperablen PN wurde die Studie von *Nguyen et al.* aus dem Jahr 2013 identifiziert. Die Studie wurde in Deutschland durchgeführt und bildet den deutschen Versorgungskontext in Bezug auf die chirurgischen Möglichkeiten ab. Insgesamt wurden 52 Patienten untersucht; 18 davon waren jünger als 18 Jahre. In dieser Altersgruppe konnte bei 26 % der Patienten eine vollständige Resektion erfolgen, bei 24 % waren die PN nicht vollständig resezierbar, führten jedoch zu keiner Symptomatik. Bei 50 % der Patienten konnten die PN nicht vollständig reseziert werden und waren symptomatisch [62].

Es ist nicht auszuschließen, dass bei Kindern, deren PN nicht vollständig operiert werden konnte, sich im Krankheitsverlauf erneut Symptome bilden können. Zur Berechnung der Zielpopulationen wurde eine **Spanne von 50 %** (Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN) **bis 74 %** (plus symptomfreie Patienten mit nicht vollständig resezierten PN) gebildet und herangezogen.

#### **Anwendung der Schritte 1 – 4 auf die Herleitung der Zielpopulation für Selumetinib**

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib werden die zu den Schritten 2 bis 4 beschriebenen Anteile in Bezug zur Patientenzahl mit NF1 in Deutschland (Schritt 1) gesetzt. Dafür wird folgende Formel genutzt:

$$\text{Zielpopulation von Selumetinib} = \text{Patienten (eins bis unter drei Jahre) mit einer NF1 in Deutschland} \times \text{Anteil mit PN} \times \text{Anteil mit symptomatischen PN} \times \text{Anteil mit inoperable PN}$$

Wie eingangs beschrieben, kann davon ausgegangen werden, dass 477 bis 549 pädiatrische Patienten im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 in Deutschland leben. Aus den 477 prävalenten NF1-Patienten im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren ergibt sich – unter Annahme eines Anteils von 56,9 % mit PN, 45,9 % mit symptomatischen PN und 50 % mit inoperablen PN – eine geschätzte Anzahl von 62 Patienten pro Jahr, die in Deutschland als untere Grenze zur vorliegenden bewertungsrelevanten Zielpopulation für Selumetinib zählen. Die obere Grenze der Spanne aus 549 prävalenten Patienten (eins bis unter drei Jahren) mit NF1, einem Anteil der Patienten mit PN von 56,9 %, einem Anteil mit symptomatischen PN von 45,9 % und einem Anteil inoperabler PN von 74 % beträgt 106 Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib.

Diese Berechnung ergibt eine Spanne der **Zielpopulation von 62 bis 106 Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN** (siehe auch Tabelle 3-6 für eine Zusammenfassung).

Tabelle 3-6: Herleitungsschritte der vorliegenden bewertungsrelevanten Zielpopulation von Selumetinib

| Parameter  | Anzahl der Patienten <sup>a</sup> | Begründung   |
|--|-----------------------------------|--|
| <b>Schritt 1:</b><br>Patienten (ein Jahr bis unter drei Jahre) mit NF1 in Deutschland <sup>b</sup>   | 477 – 549                         | Aus der aufgeführten Literatur lässt sich eine Prävalenzspanne von 3,3 – 3,8 je 10.000 ableiten. |
| <b>Schritt 2:</b><br>Patienten mit PN <sup>c</sup>   | 271 – 312                         | 56,9 % der Patienten mit NF1 entwickeln PN.  |
| <b>Schritt 3:</b><br>Patienten mit symptomatischen PN <sup>d</sup>   | 125 – 143                         | 45,9 % der PN sind symptomatisch.  |
| <b>Schritt 4:</b><br>Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN <sup>e</sup>  | 62 – 106                          | 50 % – 74 % der PN werden als inoperabel eingeschätzt.   |
| <b>Bewertungsrelevante Zielpopulation: 62 – 106 Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 in Deutschland</b>  |                                   |  |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.<br>a: Die Angabe der Anzahl der Patienten in jedem Schritt der Herleitung ist in dieser Tabelle auf ganze Zahlen gerundet, für die Berechnung des jeweils nächsten Schritts wurden jedoch die nicht gerundeten Werte herangezogen.<br>b: Lammert et al. (2005) [106], S. 72<br>c: Nguyen et al. (2011) [122], S. 654<br>d: Nguyen et al. (2011) [122], S. 654<br>e: Nguyen et al. (2013) [62], S. 692 und S. 693 |                                   |  |

### 5. Berechnung des Anteils der Patienten in der GKV

In einem letzten Schritt erfolgt die Berechnung der Anzahl der GKV-Patienten in der vorliegenden bewertungsrelevanten Zielpopulation von Selumetinib. Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation wurde auf Basis der GKV-Statistik des Jahresdurchschnitts der Versicherten im Jahr 2024 ermittelt [124]. Zu diesem Zeitpunkt waren 74.489.400 Personen in der GKV versichert. Bezogen auf die deutsche Gesamtbevölkerung von 83.577.140 Personen (Stand: 31. Dezember 2024) entspricht dies einem Anteil von 89,1 % [125]. Nach der Multiplikation der Zielpopulation von 62 bis 106 Patienten mit dem Anteil von 89,1 % GKV-Versicherter beträgt die **Zielpopulation von Selumetinib für GKV-versicherte Patienten 56 bis 95**.

### Einordnung der Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen in das vorliegende bewertungsrelevante Anwendungsgebiet

Für die Population der Kinder ab drei Jahren und Jugendliche liegen frühere Beschlüsse des G-BA vor (siehe Tabelle 3-7): Das Erstbewertungsverfahren zu Selumetinib sowie das zugehörige Entfristungsverfahren [126, 127].

Tabelle 3-7: Frühere Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V die Population der Kinder ab drei Jahren und Jugendlichen

| Wirkstoff<br>(Vorgangsnummer)     | Anwendungsgebiet gemäß G-BA Beschluss   | GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation gemäß G-BA Beschluss |
|-----------------------------------|---|---|
| Selumetinib<br>(2021-08-15-D-714) | „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.“ | ca. 510 – 740   |
| Selumetinib<br>(2023-07-01-D-959) | „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.“ | ca. 510 – 740   |

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Die früheren Verfahren bezogen sich auf die Population der Kinder ab drei Jahren und Jugendliche. Das vorliegende Dossier adressiert hingegen Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren. Aufgrund der abweichenden bewertungsrelevanten Zielpopulation lässt sich kein unmittelbarer Bezug zu den bisherigen Verfahren herstellen.

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

Die Änderung der Prävalenz von Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 gegenüber dem Vorjahr, ist im zeitlichen Verlauf der Jahre 2020 bis 2024 in Tabelle 3-8 dargestellt. Unter Berücksichtigung von Unsicherheiten wird davon ausgegangen, dass die geringfügigen Veränderungen zum Vorjahr keine relevante Größe besitzen. Da die NF1 im Kindesalter in der Regel nicht tödlich verläuft und das mittlere und mediane Sterbealter bei 54 bzw. 59 Jahren liegt [128], wird insgesamt davon ausgegangen, dass die Prävalenz über einen längeren Zeitraum stabil bleibt. Dementsprechend sind auch keine wesentlichen Änderungen zur Prävalenz innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten.

Tabelle 3-8: Zeitlicher Verlauf der Prävalenz der NF1 und Anzahl der Patienten mit NF1 (eins bis unter drei Jahre) innerhalb der letzten fünf Jahre in Deutschland

|   | 2020      | 2021      | 2022      | 2023      | 2024      |
|---|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Patienten mit NF1 (eins bis unter drei Jahre) in Deutschland                    | 522 – 601 | 518 – 597 | 515 – 593 | 506 – 582 | 477 – 549 |
| Veränderung zum Vorjahr   | –         | -0,76 %   | -0,64 %   | -1,75 %   | -5,70 %   |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.<br>Quelle: [106, 115] |           |           |           |           |           |

Die Daten der Versicherten in der GKV zeigen im Vergleich zu den Vorjahren minimale Schwankungen, die aufgrund von Unsicherheiten erwartbar sind (siehe Tabelle 3-9). Daraus ist keine richtungsweisende Tendenz ableiten. Zudem gibt es keine Hinweise, die auf eine Veränderung der Versichertenzahlen in der GKV in den nächsten Jahren hindeuten.

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland in den letzten fünf Jahren

|  | 2020       | 2021       | 2022       | 2023       | 2024       |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| Anzahl der Versicherten in der GKV   | 73.274.131 | 73.294.342 | 73.629.888 | 74.256.932 | 74.489.400 |
| Veränderung zum Vorjahr  | –          | +0,03 %    | +0,46 %    | +0,85 %    | +0,31 %    |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.<br>Quellen: [124, 129-132] |            |            |            |            |            |

Basierend auf dem zeitlichen Verlauf der Prävalenz der Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN sowie der stabilen Anzahl der GKV-Versicherten, die keine wesentlichen Veränderungen aufweisen, ist davon auszugehen, dass innerhalb der nächsten fünf Jahre keine signifikanten Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der vorliegenden bewertungsrelevanten Zielpopulation zu erwarten sind.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel)               | Bezeichnung der Patientengruppe<br>mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen                                | Ausmaß des<br>Zusatznutzens | Anzahl der<br>Patienten in<br>der GKV |
|--|---|-----------------------------|---------------------------------------|
| Selumetinib (Koselugo®)  | Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | beträchtlich                | 56 – 95                               |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.<br>Quelle: [116] |   |                             |                                       |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht der in Abschnitt 3.2.3 hergeleiteten Anzahl der GKV-Patienten in der vorliegenden bewertungsrelevanten Zielpopulation von Selumetinib. Hierbei handelt es sich um Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1. Die Anzahl an Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entspricht daher 56 bis 95 Patienten.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise*

*Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

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

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 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.*

*Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.*

*In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.*

Informationen zum Anwendungsgebiet von Selumetinib wurden den aktuellen Fachinformationen und dem CHMP Assessment Report entnommen [60, 63, 89].

### **Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1) und Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung (Abschnitt 3.2.2)**

Die Beschreibung der Erkrankung und deren Ursache sowie des therapeutischen Bedarfs erfolgte anhand von Informationen aus entsprechenden Fachpublikationen, Fachinformationen und regulatorischen Unterlagen zu Selumetinib.

Die Evidenzlage für Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 ist nach derzeitigem Kenntnisstand sehr begrenzt. Die vorliegenden Beschreibungen basieren primär auf Quellen zu älteren Kindern und Jugendlichen und werden unter Berücksichtigung altersspezifischer Unterschiede auf die vorliegende bewertungsrelevante Population übertragen. Diese Übertragung erfolgt vor dem Hintergrund, dass die Ursache der Erkrankung sowie das Erkrankungsbild und die Symptomatik (u. a. Schmerz, Motorik, Atem, Sehen, Darm/Blase, Schlaf und Ernährung) altersunabhängig sind.

### **Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) und Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der Patienten mit therapeutischen Zusatznutzen (Abschnitte 3.2.4 und Abschnitt 3.2.5)**

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Da hierbei keine neue Evidenz identifiziert werden konnte, wurden die im Rahmen der Ersteinreichung identifizierten Quellen herangezogen. Der Bevölkerungsstand und die Anzahl der GKV-Versicherten wurden aus Angaben des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit entnommen.

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

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

*Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Matthies, C., Antoniadis, G., Dengler, N., Heinen, C., König, R. et al. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren [online]. Stand: 31.05.2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html> [Zugriff: 02.12.2025]. 2022.
5. 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.
6. Akshintala, S., Baldwin, A., Liewehr, D. J., Goodwin, A., Blakeley, J. O. et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncology* 2020; 22(9): 1368-78.
7. 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.

8. 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.
9. 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.
10. Cimino, P. J., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1. *Handbook of Clinical Neurology* 2018; 148: 799-811.
11. Hirbe, A. C., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet Neurology* 2014; 13(8): 834-43.
12. 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.
13. 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.
14. Patil, S., Chamberlain, R. S. Neoplasms Associated with Germline and Somatic NF1 Gene Mutations. *The Oncologist* 2012; 17(1): 101-16.
15. Cicenaz, J., Zalyte, E., Rimkus, A., Dapkus, D., Noreika, R. et al. JNK, p38, ERK, and SGK1 Inhibitors in Cancer. *Cancers (Basel)* 2018; 10(1): 1-12.
16. McCain, J. The MAPK (ERK) Pathway: Investigational Combinations for the Treatment Of BRAF-Mutated Metastatic Melanoma. *P&T* 2013; 38(2): 96-108.
17. Burotto, M., Chiou, V. L., Lee, J. M., Kohn, E. C. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. *Cancer* 2014; 120(22): 3446-56.
18. Yang, S., Liu, G. Targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncology Letters* 2017; 13(3): 1041-7.
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. Kehrer-Sawatzki, H., Cooper, D. N. Challenges in the diagnosis of neurofibromatosis type 1 (NF1) in young children facilitated by means of revised diagnostic criteria including genetic testing for pathogenic NF1 gene variants. *Hum Genet* 2022; 141(2): 177-91.
21. Ly, K. I., Blakeley, J. O. The Diagnosis and Management of Neurofibromatosis Type 1. *Med Clin North Am* 2019; 103(6): 1035-54.
22. National Institut of Health (NIH) Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45(5): 575-8.
23. Legius, E., Messiaen, L., Wolkenstein, P., Pancza, P., Avery, R. A. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genetics in Medicine* 2021: 1-8.
24. Bundesverband Neurofibromatose e.V. NF Ratgeber. Neurofibromatose im Kindesalter. Ein Ratgeber für Eltern [online]. Stand: 04.2021. URL: [https://bv-nf.de/wp-content/uploads/2021/09/NF-im-Kindesalter-1\\_20211.pdf](https://bv-nf.de/wp-content/uploads/2021/09/NF-im-Kindesalter-1_20211.pdf) [Zugriff: 11.07.2025]. 2021.
25. Farschtschi, S., Mautner, V. F., McLean, A. C. L., Schulz, A., Friedrich, R. E. et al. The Neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117(20): 354-60.
26. 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.

27. Tadini, G., Milani, D., Menni, F., Pezzani, L., Sabatini, C. et al. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *Eur J Intern Med* 2014; 25(6): 506-10.
28. Ferrari, F., Masurel, A., Olivier-Faivre, L., Vabres, P. Juvenile Xanthogranuloma and Nevus Anemicus in the Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1. *JAMA Dermatology* 2014; 150(1): 42-6.
29. Messiaen, L. M., Callens, T., Mortier, G., Beysen, D., Vandebroucke, I. et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Human mutation* 2000; 15(6): 541-55.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. Carroll, S. L., Ratner, N. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? *Glia* 2008; 56(14): 1590-605.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Tucker, T., Friedman, J. M., Friedrich, R. E., Wenzel, R., Fünsterer, C. et al. Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. *J Med Genet* 2009; 46(2): 81-5.
43. 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.

44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Selumetinib [online]. Stand: 21.12.2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-726/2021-12-21\\_Wortprotokoll\\_Selumetinib\\_D-714.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-726/2021-12-21_Wortprotokoll_Selumetinib_D-714.pdf) [Zugriff: 17.12.2025]. 2021.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selumetinib (Neurofibromatose ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1)). [online]. Stand: 03.02.2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03\\_AM-RL-XII\\_Selumetinib\\_D-714\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf) [Zugriff: 18.12.2025]. 2022.
46. 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.
47. Anderson, J. L., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol* 2015; 132: 75-86.
48. Yuan, Z., Xu, L., Zhao, Z., Xu, S., Zhang, X. et al. Clinicopathological features and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumor: a retrospective study of 159 cases from 1999 to 2016. *Oncotarget* 2017; 8(62): 104785.
49. Ejerskov, C., Farholt, S., Nielsen, F. S. K., Berg, I., Thomasen, S. B. et al. Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study. *Oncol Ther* 2023; 11(1): 97-110.
50. Wolkenstein, P., Chaix, Y., Entz Werle, N., Amini-Adle, M., Barbarot, S. et al. French cohort of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and symptomatic inoperable plexiform neurofibromas: CASSIOPEA study. *Eur J Med Genet* 2023; 66(5): 104734.
51. Koerling, A.-L. No friends 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2020; 15(1): 50.
52. Avery, R. A., Katowitz, J. A., Fisher, M. J., Heidary, G., Dombi, E. et al. Orbital/Periorbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology* 2017; 124(1): 123-32.
53. Wolkenstein, P., Durand-Zaleski, I., Moreno, J. C., Zeller, J., Hemery, F. et al. Cost evaluation of the medical management of neurofibromatosis 1: a prospective study on 201 patients. *Br J Dermatol* 2000; 142(6): 1166-70.
54. Kenborg, L., Duun-Henriksen, A. K., Dalton, S. O., Bidstrup, P. E., Doser, K. et al. Multisystem burden of neurofibromatosis 1 in Denmark: registry- and population-based rates of hospitalizations over the life span. *Genet Med* 2020; 22(6): 1069-78.
55. Duong, T. A., Sbidian, E., Valeyrie-Allanore, L., Vialette, C., Ferkal, S. et al. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6(18).
56. Tucker, T., Wolkenstein, P., Revuz, J., Zeller, J., Friedman, J. M. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. *Neurology* 2005; 65(2): 205-11.
57. Anand, R., Yadav, D. S., Yadav, V., Yadav, D., Bhatia, D. Plexiform neurofibroma in a 16-year-old girl. *Radiology Case Reports* 2012; 7(3): 708.
58. Jayachandran, D., Sunantha, S., Gopalaiah, H., Veeraraghavan, G. Plexiform neurofibromatosis involving face and oral cavity. *J Oral Maxillofac Pathol* 2014; 18(1): 114-7.

59. Mersal, A. Y., Hassan, A. A., Alardati, H. A., Al-Harhi, A., Avand, G. Congenital Neurofibromatosis in a Saudi Neonate who Presented with Neck Mass, Esophageal and Airway Obstruction. *Journal of Clinical Neonatology* 2012; 1(4): 214-6.
60. AstraZeneca. Koselugo® 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.
61. 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.
62. Nguyen, R., Ibrahim, C., Friedrich, R. E., Westphal, M., Schuhmann, M. et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genet Med* 2013; 15(9): 691-7.
63. AstraZeneca. Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 01.2026. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 21.01.2026]. 2026.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. Dogra, B. B., Rana, K. S. Facial plexiform neurofibromatosis: A surgical challenge. *Indian Dermatol Online J* 2013; 4(3): 195-8.
68. Yohay, K. H., Newton, H. B. Overview of Plexiform Neurofibromas in NF1 [online]. Stand: 23.03.2020. URL: <https://www.onclive.com/view/overview-of-plexiform-neurofibromas-in-nf1> [Zugriff: 10.10.2025]. 2020.
69. Hu, X., Bogari, M., Tan, A., Gao, X., Gao, Y. et al. Initial Exploration on Temporal Branch of Facial Nerve Function Preservation in Plexiform Neurofibroma Resection. *J Craniofac Surg* 2016; 27(6): 1589-92.
70. Wise, J. B., Cryer, J. E., Belasco, J. B., Jacobs, I., Elden, L. Management of Head and Neck Plexiform Neurofibromas in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 2005; 131(8): 712-8.
71. 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*®. University of Washington, Seattle. Seattle (WA). 1998: 13.
72. Canavese, F., Krajbich, J. I. Resection of plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Orthop* 2011; 31(3): 303-11.
73. Evans, D. G. R., Baser, M. E., McGaughran, J., Sharif, S., Howard, E. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *Journal of medical genetics* 2002; 39(5): 311-4.

74. Weiss, B., Widemann, B. C., Wolters, P., Dombi, E., Vinks, A. et al. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. *Neuro Oncol* 2015; 17(4): 596-603.
75. Widemann, B. C., Babovic-Vuksanovic, D., Dombi, E., Wolters, P. L., Goldman, S. et al. Phase II trial of pirfenidone in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61(9): 1598-602.
76. Widemann, B. C., Dombi, E., Gillespie, A., Wolters, P. L., Belasco, J. et al. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol* 2014; 16(5): 707-18.
77. Zehou, O., Ferkal, S., Brugieres, P., Barbarot, S., Bastuji-Garin, S. et al. Absence of Efficacy of Everolimus in Neurofibromatosis 1-Related Plexiform Neurofibromas: Results from a Phase 2a Trial. *J Invest Dermatol* 2019; 139(3): 718-20.
78. Moertel, C. L., Hirbe, A. C., Shuhaiber, H. H., Bielamowicz, K., Sidhu, A. et al. ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma. *Journal of Clinical Oncology* 2024; 43(6): 716-29.
79. Lai, J.-S., Jensen, S. E., Patel, Z. S., Listernick, R., Charrow, J. Using a qualitative approach to conceptualize concerns of patients with neurofibromatosis type 1 associated plexiform neurofibromas (pNF) across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2017; 173A(1): 79-87.
80. Lai, J. S., Jensen, S. E., Charrow, J., Listernick, R. Patient Reported Outcomes Measurement Information System and Quality of Life in Neurological Disorders Measurement System to Evaluate Quality of Life for Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibroma. *J Pediatr* 2019; 206: 190-6.
81. Centre de référence des neurofibromatoses France (CERENEF). Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neurofibromatose 1 [online]. Stand: 08.2021. URL: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-07/pndsnf1final.pdf> [Zugriff: 26.08.2025]. 2021.
82. Wolters, P. L., Martin, S., Merker, V. L., Gardner, K. L., Hingtgen, C. M. et al. Patient-reported outcomes in neurofibromatosis and schwannomatosis clinical trials. *Neurology* 2013; 81(21 Suppl 1): S6-14.
83. Chou, R., Turner, J. A., Devine, E. B., Hansen, R. N., Sullivan, S. D. et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015; 162(4): 276-86.
84. Mercadante, S., Arcuri, E., Santoni, A. Opioid-Induced Tolerance and Hyperalgesia. *CNS Drugs* 2019; 33(10): 943-55.
85. World Health Organization (WHO). Guidelines on the management of chronic pain in children [online]. Stand: 22.12.2020. URL: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/fca81e62-b0c1-4eca-b8f8-0bd5ad94a2d5/content>. 2020.

86. Merkel, S. I., Voepel-Lewis, T., Shayevitz, J. R., Malviya, S. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children. *Pediatr Nurs* 1997; 23(3): 293-7.
87. Malviya, S., Voepel-Lewis, T., Burke, C., Merkel, S., Tait, A. R. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment. *Paediatr Anaesth* 2006; 16(3): 258-65.
88. Wolters, P. L., Vranceanu, A. M., Thompson, H. L., Martin, S., Merker, V. L. et al. Current Recommendations for Patient-Reported Outcome Measures Assessing Domains of Quality of Life in Neurofibromatosis Clinical Trials. *Neurology* 2021; 97(7 Suppl 1): S50-s63.
89. 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.
90. Gross, A. M., Dombi, E., Wolters, P. L., Baldwin, A., Dufek, A. et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro-oncology* 2023; 25(10): 1883-94.
91. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Selumetinib (Koselugo®). Modul 4A. Behandlung von Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1. Stand: 14.11.2025. 2025.
92. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00013: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN). Addendum Clinical Study Report. Data on File. Stand: 09.08.2023. 2023.
93. Kim, H., Yoon, H. M., Kim, E. K., Ra, Y. S., Kim, H. W. et al. Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. *Neuro Oncol* 2024.
94. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00011: A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib (a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase [MEK] 1 Inhibitor) in Chinese Paediatric and Adult Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). Clinical Study Report Addendum. Data on File. Stand: 13.12.2023. 2023.
95. Vaassen, P. R. D., N.; Rosenbaum, T. MEK-Inhibitor-Therapie NF1-assoziierter plexiformer Neurofibrome Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 2024; 23(4).
96. Dombi, E., Solomon, J., Gillespie, A. J., Fox, E., Balis, F. M. et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology* 2007; 68(9): 643-7.
97. Children's Tumor Foundation (CTF). Philips Geschichte von NF und Selumetinib [online]. Stand: 13.04.2020. URL: <https://www.ctf.org/news/selumetinib-philip-m#> [Zugriff: 18.12.2025]. 2020.

98. 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.
99. 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.
100. Dombi, E., Baldwin, A., Marcus, L. J., Fisher, M. J., Weiss, B. et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2016; 375(26): 2550-60.
101. Wang, Z., Zhang, X., Li, C., Liu, Y., Ge, X. et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of selumetinib in Chinese adult and paediatric patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: The primary analysis of a phase 1 open-label study. *Clinical and translational medicine* 2024; 14(3): e1589.
102. Suenobu, S., Terashima, K., Akiyama, M., Oguri, T., Watanabe, A. et al. Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas: An open-label, phase I study. *Neuro-oncology advances* 2023; 5(1): vdad054.
103. Viskochil, D., Wysocki, M., Learoyd, M., Sun, P., So, K. et al. Effect of food on selumetinib pharmacokinetics and gastrointestinal tolerability in adolescents with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv* 2024; 6(1): vdae036.
104. AstraZeneca GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Selumetinib (Koselugo®). Modul 3A. Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 [online]. Stand: 12.08.2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5012/2021\\_08\\_12\\_Modul3A\\_Selumetinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5012/2021_08_12_Modul3A_Selumetinib.pdf) [Zugriff: 18.12.2025]. 2021.
105. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Selumetinib (Koselugo®). Modul 3A. Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 [online]. Stand: 30.06.2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6798/2023\\_06\\_30\\_Modul3A\\_Selumetinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6798/2023_06_30_Modul3A_Selumetinib.pdf) [Zugriff: 18.12.2025]. 2023.
106. Lammert, M., Friedman, J. M., Kluwe, L., Mautner, V. F. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Archives of dermatology* 2005; 141(1): 71-4.
107. DeBella, K., Szudek, J., Friedman, J. M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000; 105(3 Pt 1): 608-14.
108. Kallionpää, R. A., Uusitalo, E., Leppävirta, J., Pöyhönen, M., Peltonen, S. et al. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genet Med* 2018; 20(9): 1082-6.
109. McKeever, K., Shepherd, C. W., Crawford, H., Morrison, P. J. An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *Ulster Med J* 2008; 77(3): 160-3.

110. Evans, D. G., Howard, E., Giblin, C., Clancy, T., Spencer, H. et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet Part A* 2010; 152a(2): 327-32.
111. Huson, S. M., Compston, D. A., Clark, P., Harper, P. S. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989; 26(11): 704-11.
112. Evans, D. G., O'Hara, C., Wilding, A., Ingham, S. L., Howard, E. et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. *Eur J Hum Genet* 2011; 19(11): 1187-91.
113. Cnossen, M. H., Moons, K. G., Garssen, M. P., Pasmans, N. M., de Goede-Bolder, A. et al. Minor disease features in neurofibromatosis type 1 (NF1) and their possible value in diagnosis of NF1 in children < or = 6 years and clinically suspected of having NF1. Neurofibromatosis team of Sophia Children's Hospital. *J Med Genet* 1998; 35(8): 624-7.
114. Obringer, A. C., Meadows, A. T., Zackai, E. H. The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years. *Am J Dis Child* 1989; 143(6): 717-9.
115. Statistisches Bundesamt (Destatis). 12411-0005: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre (31.12.2024) [online]. Stand: 03.10.2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> [Zugriff: 04.11.2025]. 2025.
116. Alexion Pharma Germany GmbH. Berechnung der Größe der bewertungsrelevanten Zielpopulation von Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Kindern mit einem Jahr bis unter drei Jahren mit Neurofibromatose Typ 1. Data on file. Stand: 2025. 2025.
117. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Selumetinib (Neurofibromatose Typ 1) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V [online]. Stand: 11.11.2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5017/2021-08-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Selumetinib-D-714.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5017/2021-08-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Selumetinib-D-714.pdf) [Zugriff: 18.12.2025]. 2021.
118. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Selumetinib (Neurofibromatose Typ 1) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung) [online]. Stand: 14.09.2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6803/2023-07-01\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Selumetinib\\_D-959.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6803/2023-07-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Selumetinib_D-959.pdf) [Zugriff: 18.12.2025]. 2023.
119. Cnossen, M. H., de Goede-Bolder, A., van den Broek, K. M., Waasdorp, C. M., Oranje, A. P. et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* 1998; 78(5): 408-12.
120. Marjańska, A., Styczyński, J., Jatczak-Gaca, A., Wysocki, M. No significant risk of hematological malignancy in patients with neurofibromatosis type 1: single center study of children and adults. *Acta Haematologica Polonica* 2020; 51(2): 102-7.
121. Nguyen, R., Dombi, E., Widemann, B. C., Solomon, J., Fuensterer, C. et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7(75): 1-6.
122. Nguyen, R., Kluwe, L., Fuensterer, C., Kentsch, M., Friedrich, R. E. et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr* 2011; 159(4): 652-5.e2.
123. Poyhonen, M. A clinical assessment of neurofibromatosis type 1 (NF1) and segmental NF in Northern Finland. *J Med Genet* 2000; 37(12): E43.

124. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2024 [online]. Stand: 26.03.2025. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf) [Zugriff: 24.09.2025]. 2025.
125. Statistisches Bundesamt (Destatis). 12411-0001. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2024) [online]. Stand: 03.10.2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online> [Zugriff: 04.11.2025]. 2025.
126. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selumetinib (Neurofibromatose ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1)). [online]. Stand: 03.02.2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5266/2022-02-03\\_AM-RL-XII\\_Selumetinib\\_D-714\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5266/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_BAnz.pdf) [Zugriff: 18.12.2025]. 2022.
127. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1)) [online]. Stand: 21.12.2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6346/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Selumetinib\\_D-959\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6346/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_BAnz.pdf) [Zugriff: 26.11.2025]. 2023.
128. Rasmussen, S. A., Yang, Q., Friedman, J. M. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001; 68(5): 1110-8.
129. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2020 [online]. Stand: 24.03.2021. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2020\\_CPS\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf) [Zugriff: 17.12.2025]. 2021.
130. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2021 [online]. Stand: 31.03.2022. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2021\\_K\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2021_K_bf.pdf) [Zugriff: 17.12.2025]. 2022.
131. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2022 [online]. Stand: 21.03.2023. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf) [Zugriff: 17.12.2025]. 2023.
132. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2023 [online]. Stand: 07.05.2024. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2023.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2023.pdf) [Zugriff: 17.12.2025]. 2024.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe                                       | Behandlungsmodus            | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne) | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) |
|---|--|-----------------------------|--|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |  |                             |  |   |  |
| Selumetinib (Koselugo®)<br>Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel   | Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | kontinuierlich, 2 × täglich | 365  | 1   | 365 Tage   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |  |                             |  |   |  |
| BSC   | Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | patienten-individuell       | patienten-individuell  | patienten-individuell   | patienten-individuell  |
| <p>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>Quelle: [1]</p> |  |                             |  |   |  |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Selumetinib wird als Granulatformulierung gemäß Fachinformation oral appliziert. Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg/m<sup>2</sup> KOF, welche von den Patienten BID einzunehmen ist. Die Dosierung wird basierend auf der KOF individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 2,5 mg-, 5 mg- oder 10 mg-Dosis gerundet bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg. Es können unterschiedliche Stärken des Selumetinib-Granulats kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen [1].

Gemäß der Fachinformation von Selumetinib wird zur Behandlung der PN eine kontinuierliche Therapie bis zum Ende des klinischen Nutzens bzw. bis zum Auftreten einer Progression der PN oder der Entwicklung einer inakzeptablen Toxizität empfohlen. Für die Kostendarstellung wird ein Therapiejahr, also die kontinuierliche Therapie an 365 Behandlungstagen mit fixer Dosierung zugrunde gelegt [1].

Für die zVT wird eine patientenindividuelle BSC herangezogen. Diese richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Daher sind Angaben zur Behandlung für BSC nicht pauschal darstellbar.

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe                                       | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne) | Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) | Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|--|--|--|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |  |  |  |
| Selumetinib (Koselugo®)<br>Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel  | Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | 2 × täglich  | 25 mg täglich <sup>a</sup>                 | 9.125 mg <sup>b</sup>  |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |  |  |  |  |
| BSC  | Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | patientenindividuell   | patientenindividuell                       | patientenindividuell   |
| <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>a: 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 m<sup>2</sup> bzw. 0,59 m<sup>2</sup>. Gemäß Fachinformation ist das Dosierungsschema nach KOF für einen 1-Jährigen sowie für einen 2-Jährigen mit jeweils 2 x täglich 12,5 mg identisch.</p> <p>b: Bei der Berechnung des durchschnittlichen Jahresverbrauchs entsteht kein Verwurf, da eine Dauertherapie betrachtet wird.</p> <p>Quelle: [1-4]</p> |  |  |  |  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Selumetinib wird anhand der KOF dosiert. Für die Verbrauchsberechnung im vorliegenden Dossier wird die KOF von standardisierten pädiatrischen Patienten ermittelt. Hierzu werden die KOF der jüngsten und ältesten Patienten dargestellt, um die Spanne der Jahrestherapiekosten adäquat zu berechnen.

Zur Bestimmung der KOF bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren werden Daten des „Mikrozensus 2017“ der Alterskohorte der ein- und zweijährigen herangezogen. Anhand dieser Daten ergibt sich eine Körpergröße von 83 cm bzw. 93 cm und ein Körpergewicht von 11,6 kg bzw. 14,1 kg [3].

Die KOF lässt sich durch die folgende Formel von Du Bois und Du Bois (Du Bois-Formel, [4]) herleiten:

$$\text{KOF} = 0,007184 \times \text{Körpergröße}^{0,725} \times \text{Körpergewicht}^{0,425}$$

Hierbei wird die Körpergröße in Zentimeter (cm) und das Körpergewicht in Kilogramm (kg) angegeben.

Für Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren berechnet sich die KOF zu 0,50 m<sup>2</sup> bzw. 0,59 m<sup>2</sup>. Die empfohlene tägliche Dosierung in Abhängigkeit der KOF ist der Tabelle 3-13 zu entnehmen und entspricht bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren einer Tagesdosis von 25 mg Selumetinib.

Es wird jedoch davon ausgegangen, dass Patienten mit NF1 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eher kleinwüchsig sind und somit unterdurchschnittliche Körpergrößen und -gewichte aufweisen, was zu einer möglichen systematischen Überschätzung des täglichen Arzneimittelverbrauchs führt.

Tabelle 3-13: Dosisschema nach Fachinformation der Selumetinib-Granulatformulierung

| KOF <sup>a</sup>                        | Empfohlene Dosis |
|---|------------------|
| 0,40 – 0,49 <sup>b</sup> m <sup>2</sup> | 10 mg BID        |
| 0,50 – 0,59 m <sup>2</sup>              | 12,5 mg BID      |
| 0,60 – 0,69 m <sup>2</sup>              | 15 mg BID        |
| 0,70 – 0,89 <sup>c</sup> m <sup>2</sup> | 20 mg BID        |
| 0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>              | 25 mg BID        |
| 1,10 – 1,29 <sup>d</sup> m <sup>2</sup> | 30 mg BID        |
| 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>              | 35 mg BID        |
| 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>              | 40 mg BID        |
| 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>              | 45 mg BID        |
| ≥ 1,90 m <sup>2</sup>                   | 50 mg BID        |

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Die empfohlene Granulat-Dosis für Patienten mit einer KOF von weniger als 0,40 m<sup>2</sup> wurde nicht ermittelt.

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.

c: Bei Patienten mit einer KOF von 0,70 m<sup>2</sup> und mehr entsprechen die empfohlenen Granulat-Dosierungen den empfohlenen Kapsel-Dosierungen.

d: Wenn ein Patient bei Erreichen einer KOF von ≥ 1,29 m<sup>2</sup> nicht auf Kapseln umgestellt werden kann, kann der Patient das Granulat weiter einnehmen.

Quelle: [1]

Gemäß der Fachinformation erfolgt die Einnahme von Selumetinib oral in Form eines Granulats über die Nahrungsaufnahme (für die bewertungsrelevante Population der Kinder ab einem Jahr bis unter drei Jahren: 12,5 mg; 5 mg und 7,5 mg Granulatformulierung kombiniert) morgens und abends. 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, Fruchtpüree oder Fruchtmarmelade). Das Granulat darf nicht mit Wasser, Milch, Gemüsepüree, Grapefruit gemischt werden oder mit Säften, Fruchtpüree 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 [1].

Da die Granulatkapseln einzeln entnommen werden können und eine Dauertherapie betrachtet wird, ist ein haltbarkeitsbedingter Verwurf von Selumetinib auszuschließen [1].

Für die zVT wird eine patientenindividuelle BSC herangezogen. Diese richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Daher ist der Jahresdurchschnittsverbrauch für BSC nicht pauschal darstellbar.

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

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)                     | Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro |
|--|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |   |
| Selumetinib (Koselugo®)<br>Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel  | Selumetinib 5 mg Granulat<br>60 St.   5 mg<br>PZN: 19910992<br>AVP: 2.674,32 €   | 2.672,55 €<br>[1,77 € <sup>a</sup> ]                          |
|  | Selumetinib 7,5 mg Granulat<br>60 St.   7,5 mg<br>PZN: 19911000<br>AVP: 4.006,28 €   | 4.004,51 €<br>[1,77 € <sup>a</sup> ]                          |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |  |   |
| BSC  | patientenindividuell   | patientenindividuell  |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.<br>a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V. |  |   |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten vom jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen (siehe Tabelle 3-14):

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate)

#### **Packung Selumetinib 5 mg (PZN: 19910992)**

Der AVP der Packung Selumetinib 5 mg beträgt 2.674,32 € (inkl. MwSt.). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) resultieren für die Packung Selumetinib 5 mg tatsächliche Kosten zu Lasten der GKV in Höhe von 2.672,55 €.

#### **Packung Selumetinib 7,5 mg (PZN: 19911000)**

Der AVP für die Packung Selumetinib 7,5 mg beträgt 4.006,28 € (inkl. MwSt.). Nach Abzug des Apothekenabschlags nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) resultieren für die GKV tatsächliche Kosten in Höhe von 4.004,51 €.

Im Folgenden werden die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Selumetinib unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Verbrauchs in Packungen à 5 mg und Packungen à 7,5 mg dargestellt. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Durchschnittsverbrauch für eine Therapiedauer von 365 Tagen (Jahresverbrauch in Granulatkapseln) dividiert durch die Stückzahl (60 Granulatkapseln) pro Packung Selumetinib.

Tabelle 3-15: Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen und korrespondierende Kosten

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte | Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr |
|---|---|---|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>  |   |   |   |   |
| Selumetinib (Koselugo®)<br>Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel   | 2.674,32 €<br>(5 mg Packung)                      | 2.672,55 €<br>[1,77 € <sup>a</sup> ]                  | 12,17<br>(730 Kapseln)                    | 32.516,03 € <sup>b</sup>                |
| Selumetinib (Koselugo®)<br>Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel   | 4.006,28 €<br>(7,5 mg Packung)                    | 4.004,51 €<br>[1,77 € <sup>a</sup> ]                  | 12,17<br>(730 Kapseln)                    | 48.721,54 € <sup>b</sup>                |
| <b>Summe:</b>   |   |   |   | <b>81.237,56 €<sup>b</sup></b>          |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>   |   |   |   |   |
| BSC   | patientenindividuell                              | patientenindividuell                                  | patientenindividuell                      | patientenindividuell                    |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.<br>a: Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V.<br>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 m <sup>2</sup> bzw. 0,59 m <sup>2</sup> .<br>Quelle: [2-4] |   |   |   |   |

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe                                       | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|--|---|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |   |   |   |
| Selumetinib (Koselugo®)<br>Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel                      | Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | keine                                     | keine   | keine   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |  |   |   |   |
| BSC  | Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | patientenindividuell                      | patientenindividuell  | patientenindividuell  |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.                              |  |   |   |   |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Gemäß G-BA-Vorgaben sind lediglich direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten zu berücksichtigen. Laut Fachinformation zu Selumetinib fallen keine zusätzlichen Leistungen zu Lasten der GKV gemäß dieser Definition an [1]. Für die zVT wird eine patientenindividuelle BSC herangezogen. Diese richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung sowie den bestehenden Komorbiditäten und stellt eine auf

die individuellen Bedürfnisse der Patienten zugeschnittene Behandlung dar, die in Intensität und Dauer erheblich variieren kann. Daher sind Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen nicht pauschal darstellbar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung       | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|-----------------------------|
| keine   | –                           |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. |                             |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

*Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe                                       | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|--|---|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |   |   |
| Selumetinib (Koselugo®)<br>Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel                      | Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | keine   | keine                                     |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |  |   |   |
| BSC  | Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | patientenindividuell                                | patientenindividuell                      |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.                              |  |   |   |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe                                       | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) pro Patient pro Jahr in Euro | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|--|--|---|--|---|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>   |  |   |  |   |  |
| Selumetinib (Koselugo®)<br>Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel  | Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | 81.237,56 € <sup>a</sup>                        | keine  | keine   | 81.237,56 € <sup>a</sup>                 |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |  |   |  |   |  |
| BSC  | Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 | patienten-individuell                           | patienten-individuell  | patienten-individuell   | patienten-individuell                    |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.<br>a: 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 m <sup>2</sup> bzw. 0,59 m <sup>2</sup> .<br>Quelle: [1-4] |  |   |  |   |  |

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

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

- Patienten in der Zielpopulation von Selumetinib

- Aktuelle Versorgungssituation der Patienten im Anwendungsgebiet von Selumetinib
- Anteile der Patienten mit Kontraindikation
- Anteile der Therapieabbrüche mit Selumetinib
- Patienten- und Vormundspräferenzen

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

Die Anzahl der Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren in der GKV mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 wird auf 56 bis 95 Patienten jährlich geschätzt (siehe Abschnitt 3.2.5). Grundsätzlich kommen diese 56 bis 95 Patienten für eine Behandlung mit Selumetinib infrage.

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

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

Derzeit gibt es neben Selumetinib seit Juli 2025 mit Mirdametininib eine weitere von der Europäischen Kommission zugelassene medikamentöse Therapiealternative zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit NF1 ab einem Alter von zwei Jahren, die sich mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet von Selumetinib überschneidet [1, 5, 6]. Jedoch ist Mirdametininib im deutschen Markt erst seit dem 01. Oktober 2025 verfügbar und entsprechend nicht im Versorgungsalltag etabliert. Zudem ist Mirdametininib nicht in Leitlinien oder Konsensuspapieren erwähnt.

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

Laut Fachinformation ist Selumetinib bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der sonstigen Bestandteile und bei schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert [1].

### **Anteile der Therapieabbrüche mit Selumetinib**

Bei der Anwendung von Selumetinib wird von einer geringen Anzahl von Therapieabbrüchen innerhalb des ersten Behandlungsjahres ausgegangen. In den Zulassungsstudien **SPRINT** (Kinder ab drei Jahren und Jugendliche) und **KOMET** (Erwachsene) brachen nur wenige Patienten die Therapie mit Selumetinib aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) ab [6-8]. In der Zulassungsstudie **SPRINKLE** konnte für das vorliegende bewertungsrelevante

Anwendungsgebiet zum Datenschnitt vom 08. April 2024 kein Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE beobachtet werden [9].

### **Patienten- und Vormundspräferenzen**

Patienten- oder Vormundspräferenzen wurden bislang nicht erhoben.

### **Versorgungsbereich**

Die Behandlung mit Selumetinib erfolgt überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich.

### **Fazit zu den Versorgungsanteilen**

Das vorliegend betrachtete bewertungsrelevante Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1. Selumetinib ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Aufgrund ihrer Seltenheit schränken mögliche Kontraindikationen oder Therapieabbrüche die Versorgung der Patienten nicht ein. Eine Behandlung mit Selumetinib kommt somit prinzipiell für alle Patienten infrage, welche in das Anwendungsgebiet von Selumetinib fallen.

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

Zum jetzigen Zeitpunkt können keine validen Angaben über die Versorgungsanteile von Selumetinib in der Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 getroffen werden. Dennoch ist davon auszugehen, dass Selumetinib eine zentrale Rolle im Versorgungsalltag dieser Patienten darstellen wird.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

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

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zum Verbrauch von Selumetinib basieren auf der gegenwärtig gültigen Fachinformation [1].

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde ebenfalls auf die Fachinformation abgestellt.

Die Angaben im Abschnitt zu den Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Angaben zu Kontraindikationen und Therapieabbrüchen wurden den Fachinformationen sowie den Studienberichten der Studien **SPRINT** und **SPRINKLE** entnommen [1, 6, 7, 9].

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca. 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. Alexion Pharma Germany GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten der bewertungsrelevanten Zielpopulation von Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Kindern mit einem Jahr bis unter drei Jahren mit Neurofibromatose Typ 1. Data on file. Stand: 2025. 2025.
3. Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE). Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht für das Jahr 2017 [online]. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:39498455D> [Zugriff: 15.12.2025]. 2017.
4. Du Bois, D., Du Bois, E. F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Nutrition 1989; 5(5): 303-11; 12-3.
5. SpringWorks Therapeutics. Ezmekly 1 mg / -2 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 07.2025. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 15.12.2025]. 2025.
6. AstraZeneca. Koselugo<sup>®</sup> 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 01.2026. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 21.01.2026]. 2026.

7. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1532C00057: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINT Phase II Stratum 1). Long Term Efficacy and Safety Update. Clinical Study Report Addendum 1. Data on File. Stand: 05.04.2022. 2022.
8. 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.
9. 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.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben wurden der Fachinformation von Selumetinib entnommen [1, 2]:

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.

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

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/m<sup>2</sup> KOF, BID eingenommen (alle zwölf Stunden).

Die Dosierung wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten auf den einzelnen Patienten, basierend auf der KOF (mg/m<sup>2</sup>) individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 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 3-20).

Tabelle 3-20: Empfohlene Granulat-Dosis basierend auf der KOF

| KOF <sup>a</sup>                        | Empfohlene Dosis |
|---|------------------|
| 0,40 – 0,49 <sup>b</sup> m <sup>2</sup> | 10 mg BID        |
| 0,50 – 0,59 m <sup>2</sup>              | 12,5 mg BID      |
| 0,60 – 0,69 m <sup>2</sup>              | 15 mg BID        |
| 0,70 – 0,89 <sup>c</sup> m <sup>2</sup> | 20 mg BID        |
| 0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>              | 25 mg BID        |
| 1,10 – 1,29 <sup>d</sup> m <sup>2</sup> | 30 mg BID        |
| 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>              | 35 mg BID        |
| 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>              | 40 mg BID        |
| 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>              | 45 mg BID        |
| ≥ 1,90 m <sup>2</sup>                   | 50 mg BID        |

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Die empfohlene Granulat-Dosis für Patienten mit einer KOF von weniger als 0,40 m<sup>2</sup> wurde nicht ermittelt.

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.

c: Bei Patienten mit einer KOF von 0,70 m<sup>2</sup> und mehr entsprechen die empfohlenen Granulat-Dosierungen den empfohlenen Kapsel-Dosierungen.

d: Wenn ein Patient bei Erreichen einer KOF von ≥ 1,29 m<sup>2</sup> nicht auf Kapseln umgestellt werden kann, kann der Patient das Granulat weiter einnehmen.

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

#### *Versäumte Dosis*

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

#### *Erbrechen*

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

#### *Dosisanpassungen*

Eine Unterbrechung und/oder eine Dosisreduktion oder ein dauerhaftes Absetzen der Selumetinib-Therapie könnten je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein. Empfohlene Dosisreduktionen für das Granulat sind in Tabelle 3-21 aufgeführt.

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisreduktionen des Granulats aufgrund von Nebenwirkungen

| KOF                                     | Anfangsdosis <sup>a</sup><br>(mg/BID) | Erste Dosisreduktion<br>(mg/Dosis) |        | Zweite Dosisreduktion<br>(mg/Dosis) <sup>b</sup> |        |
|---|---------------------------------------|------------------------------------|--------|--|--------|
|   |                                       | morgens                            | abends | morgens  | abends |
| 0,40 – 0,49 m <sup>2</sup>              | 10                                    | 7,5                                | 7,5    | 5  | 5      |
| 0,50 – 0,59 m <sup>2</sup>              | 12,5                                  | 10                                 | 10     | 7,5  | 7,5    |
| 0,60 – 0,69 m <sup>2</sup>              | 15,0                                  | 12,5                               | 12,5   | 10   | 10     |
| 0,70 – 0,89 m <sup>2</sup>              | 20                                    | 15                                 | 15     | 12,5   | 12,5   |
| 0,90 – 1,09 m <sup>2</sup>              | 25                                    | 20                                 | 20     | 15   | 15     |
| 1,10 – 1,29 <sup>c</sup> m <sup>2</sup> | 30                                    | 22,5                               | 22,5   | 15   | 15     |
| 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup>              | 35                                    | 25                                 | 25     | 25   | 10     |
| 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup>              | 40                                    | 30                                 | 30     | 25   | 20     |
| 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup>              | 45                                    | 35                                 | 30     | 25   | 20     |
| ≥ 1,90 m <sup>2</sup>                   | 50                                    | 35                                 | 35     | 25   | 25     |

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  
a: Basierend auf der KOF, wie in Tabelle 3-20 dargestellt.  
b: Selumetinib dauerhaft absetzen bei Patienten, die Selumetinib nach zwei Dosisreduzierungen nicht vertragen.  
c: Wenn ein Patient bei Erreichen einer KOF von ≥ 1,29 m<sup>2</sup> nicht auf Kapseln umgestellt werden kann, kann der Patient das Granulat weiter einnehmen.

Dosisanpassungen für die Behandlung von Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit diesem Arzneimittel stehen, sind in Tabelle 3-22 dargestellt.

Tabelle 3-22: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

| CTCAE Grad   | Empfohlene Dosisanpassung   |
|--|---|
| <b>Grad 1 oder 2</b> (tolerierbar – kann mit unterstützender Behandlung kontrolliert werden)                         | Fortsetzung der Therapie und Überwachung wie klinisch indiziert.  |
| <b>Grad 2</b> (nicht tolerierbar – kann nicht mit unterstützender Behandlung kontrolliert werden) oder <b>Grad 3</b> | Unterbrechung der Behandlung bis zur Toxizität Grad 0 oder 1 und Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie (siehe Tabelle 3-21).                               |
| <b>Grad 4</b>  | Unterbrechung der Behandlung bis zur Toxizität Grad 0 oder 1, Reduktion um eine Dosisstufe bei Wiederaufnahme der Therapie (siehe Tabelle 3-21). Erwägung eines Therapieabbruchs. |

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

*Empfehlung zur Dosisanpassung bei Reduktion der LVEF*

In Fällen einer asymptomatischen Reduktion der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von  $\geq 10$  Prozentpunkten gegenüber dem Ausgangswert und unterhalb der institutionellen Untergrenze des Normbereichs (engl. Lower Level of Normal, LLN) sollte die Behandlung mit Selumetinib bis zum Abklingen unterbrochen werden. Nach dem Abklingen sollte bei Wiederaufnahme der Therapie die Selumetinib-Dosis um eine Stufe reduziert werden (siehe Tabelle 3-21).

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

*Empfehlung zur Dosisanpassung bei okulären Toxizitäten*

Eine Behandlung mit Selumetinib sollte bei Patienten mit einer diagnostizierten retinalen Pigmentepithelablösung (engl. Retinal Pigment Epithelial Detachment, RPED) oder einer zentral-serösen Retinopathie (engl. Central Serous Retinopathy, CSR) mit reduzierter Sehschärfe bis zum Abklingen der Symptome unterbrochen werden. Die Selumetinib-Dosis ist bei Wiederaufnahme der Therapie um eine Dosisstufe zu reduzieren (siehe Tabelle 3-21). Bei Patienten mit einer diagnostizierten RPED oder CSR ohne reduzierte Sehschärfe sollte bis zum Abklingen der Symptome alle drei Wochen eine augenärztliche Untersuchung erfolgen. Bei Patienten mit einem retinalen Venenverschluss (engl. Retinal Vein Occlusion, RVO) sollte eine Behandlung mit Selumetinib dauerhaft abgesetzt werden.

*Dosisanpassungen bei gleichzeitiger Anwendung mit CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren*

Die gleichzeitige Anwendung von starken oder moderaten Cytochrom (CYP)3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren wird nicht empfohlen und es sollten alternative Wirkstoffe in Betracht gezogen werden. Wenn ein starker oder mäßiger CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitor gleichzeitig angewendet werden muss, wird eine Dosisreduzierung von Selumetinib wie folgt empfohlen:

- Wenn ein Patient aktuell eine entsprechende Dosis von 25 mg/m<sup>2</sup> BID einnimmt, sollte die Dosis auf 20 mg/m<sup>2</sup> BID reduziert werden.
- Wenn ein Patient aktuell eine entsprechende Dosis von 20 mg/m<sup>2</sup> BID einnimmt, sollte die Dosis auf 15 mg/m<sup>2</sup> BID reduziert werden (siehe Tabelle 3-23).

Tabelle 3-23: Empfohlene Granulat-Dosis zum Erreichen eines Dosierungsniveaus von 20 mg/m<sup>2</sup> oder 15 mg/m<sup>2</sup> BID

| KOF                        | 20 mg/m <sup>2</sup> BID (mg/Dosis) |        | 15 mg/m <sup>2</sup> BID (mg/Dosis) |        |
|----------------------------|-------------------------------------|--------|-------------------------------------|--------|
|                            | morgens                             | abends | morgens                             | abends |
| 0,40 – 0,49 m <sup>2</sup> | 7,5                                 | 7,5    | 7,5                                 | 5      |
| 0,50 – 0,59 m <sup>2</sup> | 10                                  | 10     | 7,5                                 | 7,5    |
| 0,60 – 0,69 m <sup>2</sup> | 12,5                                | 12,5   | 10                                  | 7,5    |
| 0,70 – 0,89 m <sup>2</sup> | 15                                  | 15     | 10                                  | 10     |
| 0,90 – 1,09 m <sup>2</sup> | 20                                  | 20     | 15                                  | 15     |
| 1,10 – 1,29 m <sup>2</sup> | 25                                  | 25     | 25                                  | 10     |
| 1,30 – 1,49 m <sup>2</sup> | 30                                  | 25     | 25                                  | 20     |
| 1,50 – 1,69 m <sup>2</sup> | 35                                  | 30     | 25                                  | 25     |
| 1,70 – 1,89 m <sup>2</sup> | 35                                  | 35     | 30                                  | 25     |
| ≥ 1,90 m <sup>2</sup>      | 40                                  | 40     | 30                                  | 30     |

### ***Spezielle Patientengruppen***

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Basierend auf klinischen Prüfungen wird bei Patienten mit einer leichten Einschränkung der Leberfunktion keine Dosisanpassung empfohlen. Bei Patienten mit einer mäßigen Einschränkung der Leberfunktion muss die Anfangsdosis von Selumetinib auf 20 mg/m<sup>2</sup> KOF BID reduziert werden (siehe Tabelle 3-23). Selumetinib ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert.

#### *Ethnische Abstammung*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit des Selumetinib-Granulats bei Kindern unter einem Jahr ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

***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, Fruchtpüree oder Fruchtmarmelade). Das Granulat darf nicht mit Wasser, Milch, Gemüsepüree, Grapefruit gemischt werden oder mit Säften, Fruchtpüree 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 (gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation)**

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 (gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation)*****Reduktion der LVEF***

In der klinischen Studie **SPRINT** entwickelten 26 % der pädiatrischen Patienten asymptotische Reduktionen der Ejektionsfraktion, wobei die mediane Zeit bis zum Auftreten 232 Tage betrug. LVEF-Reduktionen wurden sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patienten berichtet. Eine geringe Anzahl schwerwiegender Fälle einer LVEF-Reduktion im Zusammenhang mit Selumetinib wurde bei pädiatrischen Patienten gemeldet, die an einem Expanded Access Program teilnahmen.

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

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

### ***Okuläre Toxizität***

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

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

### ***Anomalien der Laborwerte der Leber***

Unter Selumetinib können Anomalien der Laborwerte der Leber, insbesondere Aspartataminotransferase (AST)- und Alaninaminotransferase (ALT)-Erhöhungen, auftreten. Die Leberlaborwerte sollten vor Beginn der Selumetinib-Behandlung und während der ersten sechs Behandlungsmonate mindestens einmal pro Monat und danach nach klinischem Bedarf überwacht werden. Bei Anomalien der Laborwerte der Leber sollte eine Dosisunterbrechung oder -reduktion erfolgen oder die Behandlung sollte abgebrochen werden (siehe Tabelle 3-21).

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

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

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

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung eines starken CYP3A4-Inhibitors (200 mg Itraconazol BID über vier Tage) erhöhte bei gesunden erwachsenen Probanden die Maximale Plasmakonzentration (engl. Maximum Concentration,  $C_{\max}$ ) von Selumetinib um 19 % (90 %-Konfidenzintervall [KI]: [4; 35]) und die Fläche unter der Kurve der Wirkstoffkonzentration im Plasma (engl. Area Under the Curve, AUC) um 49 % (90 %-KI: [40; 59]).

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

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

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

Wenn die zeitgleiche Anwendung unvermeidbar ist, sollten die Patienten sorgfältig auf UE überwacht und die Selumetinib-Dosis reduziert werden (siehe Tabelle 3-23).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### ***Schwangerschaft***

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

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

#### ***Stillzeit***

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

#### ***Fertilität***

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

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

Selumetinib kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Während der Behandlung mit Selumetinib wurde über Fatigue, Asthenie und Sehstörungen berichtet. Patienten, bei denen diese Symptome auftreten, sollten beim Führen von Fahrzeugen oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein.

**Nebenwirkungen (gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation)*****Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

Die Sicherheit der Selumetinib-Monotherapie wurde in einer gepoolten Sicherheitspopulation von 126 pädiatrischen Patienten (20 bis 30 mg/m<sup>2</sup> BID, Kapseln) aus vier Studien an Patienten mit NF1 und inoperablem PN (NF1-PN pädiatrischer Pool, der Sicherheitsdaten der **SPRINT** Phase-I-Studie [N = 24], der **SPRINT** Phase-II-Studie Stratum 1 [N = 50], der pädiatrischen Kohorte der chinesischen Phase-I-Studie [N = 16], der japanischen Phase-I-Studie [N = 12] und der Phase-I-Nahrungsmittelleffektstudie [Studie 15, N = 24] umfasst) untersucht.

Darüber hinaus wurde die Sicherheit von Selumetinib in der Granulatformulierung an 36 pädiatrischen Patienten (Dosis äquivalent zu 25 mg/m<sup>2</sup> BID, Granulat) mit NF1 und symptomatischem, inoperablem PN in der **SPRINKLE** Phase-I/II-Studie untersucht.

Die Sicherheit der Selumetinib-Monotherapie bei erwachsenen Patienten wurde an 137 erwachsenen Patienten mit NF1 und inoperablem PN (25 mg/m<sup>2</sup> BID, Kapseln) in der **KOMET** Phase-III-Studie untersucht.

Die mediane Gesamtdauer einer Selumetinib-Behandlung im NF1-PN pädiatrischen Pool betrug 27 Monate (Bereich: < ein bis 97 Monate), 57 % der Patienten erhielten eine Selumetinib-Behandlung über > 24 Monate und 40 % der Patienten über > 36 Monate. Die mediane Gesamtdauer einer Selumetinib-Behandlung bei erwachsenen NF1-PN-Patienten betrug etwa 12 Monate (Bereich: < ein bis 32 Monate). Von diesen Patienten erhielten 50,4 % der Patienten eine Selumetinib-Behandlung über < 12 Monate und die verbleibenden 49,6 % der Patienten erhielten Selumetinib über > 12 Monate.

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool waren die häufigsten UE aller Grade (Inzidenz  $\geq$  40 %) Erbrechen (62 %), akneähnliche Hautausschläge (60 %), Diarrhö (56 %), Erhöhung der Kreatinphosphokinase (CPK) im Blut (54 %), Übelkeit (52 %), Paronychie (50 %), trockene Haut und Fieber (jeweils 44 %). Unterbrechungen und Reduktionen der Dosierung aufgrund von UE wurden bei 61,9 % bzw. 27,8 % der Patienten berichtet. Bei insgesamt 47,6 % der Patienten kam es zu UE, die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosisreduktion) von Selumetinib führten. Die UE, die zu einer Dosisanpassung von Selumetinib führten (Inzidenz  $\geq$  5 %), waren Erbrechen (19,8 %), Paronychie (15,9 %), Übelkeit (11,1 %), Diarrhö (8,7 %), Fieber (6,3 %) und Hautausschläge (akneähnlich und nicht-akneähnlich, jeweils 5,6 %). Ein Behandlungsabbruch aufgrund von UE wurde bei 4,8 % der Patienten gemeldet.

In der **SPRINKLE**-Studie betrug die mediane Gesamtdauer der Selumetinib-Behandlung zum Zeitpunkt des DCO1 11 Monate (Bereich: < drei bis < 26 Monate). 36 pädiatrische Patienten wurden mit Selumetinib-Granulat in einer Dosis äquivalent zu 25 mg/m<sup>2</sup> BID behandelt. Die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade (Inzidenz  $\geq$  40 %) waren Fieber und trockene Haut (jeweils 47 % der Patienten) sowie Paronychie (44 %). Unterbrechungen der Dosierung aufgrund von UE wurden bei 30,6 % der Patienten berichtet, während bei keinem Patienten UE auftraten, die zu einer Dosisreduktion führten. Bei insgesamt 22,2 % der Patienten kam es zu UE die zu einer Dosisanpassung (Unterbrechung oder Dosisreduktion) von Selumetinib führten. Die UE, die zu einer Dosisanpassung von Selumetinib führten (Inzidenz  $\geq$  5 %), waren Erbrechen und Fieber (jeweils 11,1 % der Patienten) sowie Diarrhö (5,6 %). Ein Behandlungsabbruch aufgrund von UE trat bei keinem Patienten auf.

Das in der **SPRINKLE**-Studie beobachtete Sicherheitsprofil des Selumetinib-Granulats war vergleichbar mit den gepoolten Sicherheitsdaten bei pädiatrischen Patienten, die mit Selumetinib-Kapseln behandelt wurden (NF1-PN pädiatrischer Pool).

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

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

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

Tabelle 3-24 zeigt die Nebenwirkungen, die bei der pädiatrischen und erwachsenen Patientenpopulation mit NF1 und einem inoperablem PN sowie bei erwachsenen Patienten mit multiplen Tumorarten (siehe Fußnote zu Tabelle 3-24) festgestellt wurden. Die Häufigkeit wurde aus den oben definierten Daten des pädiatrischen Datenpools (N = 126) und der erwachsenen Patienten (N = 137) ermittelt. Die UE sind nach dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA)-Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) aufgeführt. Innerhalb jeder SOC werden die bevorzugten Begriffe (engl. Preferred Terms, PT) in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit und dann nach abnehmendem Schweregrad geordnet. Die Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq$  1/10); häufig ( $\geq$  1/100, < 1/10); gelegentlich ( $\geq$  1/1.000, < 1/100); selten ( $\geq$  1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar), einschließlich Einzelfälle.

Tabelle 3-24: Nebenwirkungen berichtet in den Selumetinib NF1-PN-Studien und in weiteren identifizierten klinischen Studien bei erwachsenen Patienten mit multiplen Tumorarten

| MedDRA-SOC und MedDRA-Begriff                                     | Pädiatrischer Pool <sup>a</sup><br>(N = 126)            |   | KOMET Studie <sup>b</sup><br>(N = 137)                  |   |
|---|---|---|---|---|
|   | Häufigkeit insgesamt<br>(alle CTCAE Grade) <sup>c</sup> | Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE Grades 3 oder höher <sup>d</sup> | Häufigkeit insgesamt<br>(alle CTCAE Grade) <sup>c</sup> | Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE Grades 3 oder höher <sup>e</sup> |
| <b>Augenerkrankungen</b>  |   |   |   |   |
| Verschwommenes Sehen <sup>g</sup>                                 | Häufig (9 %)  | –   | Häufig (4 %)  | –   |
| RPED/CSR <sup>h,i</sup>   | –   | –   | Gelegentlich (0,6 %)                                    | –   |
| RVO <sup>h,i</sup>  | –   | –   | Gelegentlich (0,3 %)                                    | –   |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> |   |   |   |   |
| Dyspnoe <sup>i</sup>  | Häufig (6 %)  | –   | Häufig (3 %)  | Häufig (1 %)  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    |   |   |   |   |
| Erbrechen <sup>g</sup>  | Sehr häufig (62 %)                                      | Häufig (7 %)  | Sehr häufig (20 %)                                      | –   |
| Diarrhö <sup>g</sup>  | Sehr häufig (56 %)                                      | Sehr häufig (10 %)  | Sehr häufig (30 %)                                      | –   |
| Übelkeit <sup>g</sup>   | Sehr häufig (52 %)                                      | Häufig (2 %)  | Sehr häufig (17 %)                                      | –   |
| Stomatitis <sup>s,i</sup>   | Sehr häufig (40 %) <sup>s</sup>                         | Häufig (1 %)  | Sehr häufig (14 %) <sup>t</sup>                         | Häufig (1 %)  |
| Obstipation   | –   | –   | Sehr häufig (10 %)                                      | –   |
| Mundtrockenheit   | Häufig (4 %)  | –   | Häufig (6 %)  | –   |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>             |   |   |   |   |
| Hautausschläge (akneähnlich) <sup>g,i</sup>                       | Sehr häufig (60 %)                                      | Häufig (2 %)  | Sehr häufig (55 %)                                      | Häufig (2 %)  |
| Paronychie <sup>g</sup>   | Sehr häufig (50 %)                                      | Sehr häufig (10 %)  | Sehr häufig (17 %)                                      | Häufig (3 %)  |
| Trockene Haut   | Sehr häufig (44 %)                                      | Häufig (1 %)  | Sehr häufig (13 %)                                      | –   |
| Hautausschläge (nicht-akneähnlich) <sup>g,i</sup>                 | Sehr häufig (39 %)                                      | Häufig (2 %)  | Sehr häufig (27 %)                                      | Häufig (1 %)  |
| Haarveränderungen <sup>g,i</sup>                                  | Sehr häufig (29 %)                                      | –   | Sehr häufig (18 %)                                      | –   |

| MedDRA-SOC und MedDRA-Begriff             | Pädiatrischer Pool <sup>a</sup><br>(N = 126)            |   | KOMET Studie <sup>b</sup><br>(N = 137)                  |   |
|---|---|---|---|---|
|   | Häufigkeit insgesamt<br>(alle CTCAE Grade) <sup>c</sup> | Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE Grades 3 oder höher <sup>d</sup> | Häufigkeit insgesamt<br>(alle CTCAE Grade) <sup>c</sup> | Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE Grades 3 oder höher <sup>e</sup> |
| <b>Allgemeine Erkrankungen</b>            |   |   |   |   |
| Fieber                                    | Sehr häufig (44 %)                                      | Häufig (5 %)  | Häufig (5 %)  | Häufig (1 %)  |
| Asthenie-bedingte Ereignisse <sup>i</sup> | Sehr häufig (37 %)                                      | –   | Sehr häufig (15 %)                                      | –   |
| Peripheres Ödem <sup>i</sup>              | Sehr häufig (18 %)                                      | –   | Sehr häufig (16 %)                                      | –   |
| Gesichtsödem <sup>i</sup>                 | Häufig (8 %)  | –   | Häufig (4 %)  | –   |
| <b>Untersuchungen<sup>f</sup></b>         |   |   |   |   |
| CPK im Blut erhöht <sup>g</sup>           | Sehr häufig (54 %)                                      | Häufig (6 %)  | Sehr häufig (37 %)                                      | Häufig (7 %)  |
| AST erhöht                                | Sehr häufig (37 %)                                      | Häufig (2 %)  | Sehr häufig (12 %)                                      | Häufig (1 %)  |
| Hämoglobin erniedrigt <sup>i</sup>        | Sehr häufig (35 %)                                      | Häufig (2 %)  | Sehr häufig (11 %)                                      | Häufig (2 %)  |
| Albumin im Blut erniedrigt <sup>i</sup>   | Sehr häufig (35 %)                                      | –   | Häufig (2 %)  | –   |
| ALT erhöht                                | Sehr häufig (29 %)                                      | Häufig (2 %)  | Sehr häufig (11 %)                                      | Häufig (1 %)  |
| Auswurfraction verkleinert <sup>g</sup>   | Sehr häufig (21 %)                                      | Häufig (1 %)  | Häufig (7 %)  | Häufig (1 %)  |
| Erhöhter Kreatininwert im Blut            | Sehr häufig (19 %)                                      | Häufig (1 %)  | Häufig (2 %)  | –   |
| Erhöhter Blutdruck <sup>i</sup>           | Sehr häufig (11 %)                                      | –   | Häufig (4 %)  | Häufig (2 %)  |

| MedDRA-SOC und MedDRA-Begriff  | Pädiatrischer Pool <sup>a</sup><br>(N = 126)            |   | KOMET Studie <sup>b</sup><br>(N = 137)                  |   |
|--|---|---|---|---|
|  | Häufigkeit insgesamt<br>(alle CTCAE Grade) <sup>c</sup> | Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE Grades 3 oder höher <sup>d</sup> | Häufigkeit insgesamt<br>(alle CTCAE Grade) <sup>c</sup> | Häufigkeit von Ereignissen des CTCAE Grades 3 oder höher <sup>e</sup> |
| <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p> <p>a: Die Daten des NF1-PN pädiatrischen Pools (N = 126) wurden aus der <b>SPRINT</b> Phase-I-Studie (N = 24) und der <b>SPRINT</b> Phase-II-Studie Stratum 1 (N = 50), der pädiatrischen Kohorte der <b>chinesischen</b> Phase-I-Studie (N = 16), der <b>japanischen</b> Phase-I-Studie (N = 12) und der Phase-I-<b>Nahrungsmittelleffektstudie</b> (N = 24) gepoolt. Die Prozentsätze der Häufigkeit sind auf die nächste ganze Zahl gerundet.</p> <p>b: Die Daten der erwachsenen NF1-PN-Patienten wurden in der <b>KOMET</b>-Studie (N = 137) erhoben. Die Prozentsätze der Häufigkeit sind auf die nächste ganze Zahl gerundet.</p> <p>c: Gemäß der CTCAE des National Cancer Institutes wurde in allen Studien CTCAE Version 5.0 verwendet, mit Ausnahme der pädiatrischen <b>SPRINT</b>-Studie, bei der CTCAE Version 4.03 verwendet wurde.</p> <p>d: Alle Ereignisse waren vom CTCAE Grad 3, mit Ausnahme eines CTCAE-Ereignisses vom Grad 4 eines erhöhten CPK-Wertes im Blut und eines CTCAE-Ereignisses vom Grad 4 eines erhöhten Kreatininwertes im Blut. Es gab keine Todesfälle.</p> <p>e: Alle Ereignisse waren vom CTCAE Grad 3, mit Ausnahme eines CTCAE-Ereignisses vom Grad 4 mit Fieber und vier CTCAE-Ereignissen vom Grad 4 eines erhöhten CPK-Wertes im Blut. Es gab keine Todesfälle.</p> <p>f: In der <b>SPRINT</b>-Studie wurden alle Laborwert-Anomalien als UE gemeldet. In anderen Studien, die Daten für pädiatrische und erwachsene Patienten mit NF1-PN umfassten, wurden Laborwert-Anomalien nur als UE gemeldet, wenn sie die SUE-Kriterien erfüllten, zum Absetzen führten oder gemäß der Einschätzung des Prüfarztes klinisch relevant waren.</p> <p>g: Siehe Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen.</p> <p>h: UE, die in anderen klinischen Studien mit erwachsenen Patienten (N = 347) mit multiplen Tumorarten unter einer Behandlung mit Selumetinib (75 mg BID) festgestellt wurden. Diese UE sind nicht in der pädiatrischen und erwachsenen Population mit NF1 und inoperablen PN berichtet worden.</p> <p>i: UE basierend auf der Gruppierung von individuellen PT:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Asthenie-bedingte Ereignisse: Fatigue, Asthenie</li> <li>Albumin im Blut erniedrigt: Hypoalbuminämie, Albumin im Blut erniedrigt</li> <li>CSR/RPED: Ablösung des makuloretinalen Pigmentepithels, Chorioretinopathie</li> <li>Dyspnoe: Belastungsdyspnoe, Dyspnoe, Ruhedyspnoe</li> <li>Gesichtsödem: Periorbitalödem, Gesichtsödem, Lippenschwellung, Augenlidödem, Gesichtsschwellung</li> <li>Hämoglobin erniedrigt: Anämie, Hämoglobin erniedrigt</li> <li>Haarveränderungen: Alopezie, Änderung der Haarfarbe</li> <li>Erhöhter Blutdruck: Blutdruck erhöht, Hypertonie</li> <li>Peripheres Ödem: Ödem peripher, Ödem, lokalisiertes Ödem, periphere Schwellung</li> <li>Hautausschläge (akneähnlich): akneähnliche Dermatitis, Akne, Follikulitis</li> <li>Hautausschläge (nicht-akneähnlich): pruritischer Hautausschlag, makulopapulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, makulärer Hautausschlag</li> <li>RVO: Retinale Gefäßstörung, retinaler Venenverschluss, retinale Venenthrombose</li> <li>Stomatitis: Stomatitis, Mundulzeration, aphthöses Ulkus, Zahnfleischschwellung</li> </ul> |   |   |   |   |

## ***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

### *Reduktion der LVEF*

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) wurde eine Reduktion der LVEF (PT: Auswurffraktion verkleinert) bei 26 (21 %) Patienten berichtet; unter diesen waren bei 25 (19,8 %) Patienten die berichteten UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad 2, bei einem (0,8 %) Patienten war das berichtete UE vom CTCAE Grad 3. Bei vier (3,2 %) Patienten führte die LVEF-Abnahme zu einer Dosisreduktion und bei zwei (1,6 %) Patienten führte die LVEF-Abnahme zu einer Behandlungsunterbrechung. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 20 der 26 Patienten genesen. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten einer Reduktion der LVEF betrug 283 Tage (mediane Dauer 110,5 Tage).

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

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

### *Okuläre Toxizität*

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) wurden bei elf (9 %) Patienten Ereignisse von verschwommenem Sehen der CTCAE Grade 1 und Grad 2 berichtet. Bei zwei Patienten (1,6 %) war eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich. Zum Zeitpunkt der Analyse waren zehn der elf Patienten genesen.

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) wurde bei fünf (4 %) Patienten das Ereignis verschwommenes Sehen des CTCAE Grades 1 berichtet. Bei einem Patienten (0,7 %) war eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich. Alle Ereignisse wurden ohne Dosisreduktion behandelt und zum Zeitpunkt der Analyse waren alle fünf Patienten genesen.

Zusätzlich wurde ein einzelnes Ereignis einer RPED bei einem pädiatrischen Patienten gemeldet, der eine Selumetinib-Monotherapie (25 mg/m<sup>2</sup> BID) im Rahmen einer extern gesponsorten pädiatrischen Studie zur Behandlung eines pilozystischen Astrozytoms mit Beteiligung der Sehbahn erhielt.

### *Paronychie*

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) wurde eine Paronychie bei 63 (50 %) Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten des UE Paronychie von maximalem Grad betrug 375 Tage (ungefähr zwölf Monate) und die mediane Dauer der Ereignisse betrug

55 Tage (ungefähr zwei Monate). Die Mehrzahl (51 Patienten, 40,5 % des NF1-PN pädiatrischen Pools) hatte einen CTCAE Grad von maximal 1 oder 2. Ereignisse des Grades  $\geq 3$  traten bei 12 (10 %) Patienten auf. Bei 18 (14,3 %) Patienten war aufgrund des UE Paronychie eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich und bei neun (7,1 %) Patienten führte das UE Paronychie zur Dosisreduktion. Bei einem Patienten (0,8 %) führte das Ereignis zu einem Behandlungsabbruch.

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

#### *Erhöhung der CPK*

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) traten CPK-Erhöhungen bei 68 (54 %) Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten der CPK-Erhöpfung von maximalem CTCAE Grad betrug 112 Tage (ungefähr vier Monate) und die mediane Dauer des Ereignisses von maximalem CTCAE Grad betrug 126 Tage (ungefähr vier Monate). Die Mehrzahl (61 Fälle, 48,4 % des NF1-PN pädiatrischen Pools) hatte ein Ereignis mit CTCAE Grad von maximal 1 oder 2. Ereignisse des CTCAE Grades von maximal 3 traten bei fünf (4 %) Patienten auf und CTCAE-Ereignisse des Grades 4 traten bei zwei (1,6 %) Patienten auf. Bei fünf Patienten führte das UE CPK-Erhöpfung zu einer Behandlungsunterbrechung und es war eine Dosisreduktion erforderlich.

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

#### *Gastrointestinale Toxizitäten*

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) waren Erbrechen (78 Patienten, 62 %), Diarrhö (71 Patienten, 56 %), Übelkeit (66 Patienten, 52 %) und Stomatitis (50 Patienten, 40 %) die am häufigsten berichteten gastrointestinalen (GI) Ereignisse. Die Mehrzahl dieser Fälle war vom CTCAE Grad 1 oder Grad 2. CTCAE Ereignisse des Grades  $\geq 3$  wurden für Diarrhö (10 %), Erbrechen (7 %), Übelkeit (2 %), und Stomatitis (1 %) berichtet. Eine Dosisanpassung war bei

25 (19,8 %) Patienten mit Erbrechen, 14 (11,1 %) mit Übelkeit, elf (8,7 %) mit Diarrhö und sechs (4,8 %) mit Stomatitis erforderlich. Je ein Patient berichtete ein Ereignis von Diarrhö, Übelkeit und Stomatitis, das zum Behandlungsabbruch führte. Bei einem Patienten mit dem UE Diarrhö und bei zwei Patienten mit dem UE Stomatitis kam es zu einer Dosisreduktion. Es wurden keine CTCAE Ereignisse des Grades  $\geq 4$  berichtet.

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

#### *Dermatologische Toxizität*

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) wurden akneähnliche Hautausschläge bei 76 (60 %) Patienten beobachtet (mediane Zeit bis zum Einsetzen 29 Tage; mediane Dauer 176 Tage [ungefähr sechs Monate] beim CTCAE-Ereignis maximalen Grades). Die Mehrzahl dieser berichteten UE (73 Patienten, 58 % des NF1-PN pädiatrischen Pools) war von einem CTCAE Grad von maximal 1 oder 2. Bei vier Patienten (3,2 %) führten akneähnliche Hautausschläge zu einer Behandlungsunterbrechung und bei drei Patienten (2,4 %) führten akneähnliche Hautausschläge zu einer Dosisreduktion. CTCAE Ereignisse des Grades 3 wurden bei drei (2,4 %) Patienten berichtet. Andere (nicht-akneähnliche) Hautausschläge wurden bei 49 (39 %) Patienten im NF1-PN pädiatrischen Pool beobachtet und waren vorwiegend (46 Patienten, 36,5 % des NF1-PN pädiatrischen Pools) vom CTCAE Grad 1 oder Grad 2.

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

### *Haarveränderungen*

In dem NF1-PN pädiatrischen Pool (N = 126) trat bei 37 (29 %) Patienten das UE Veränderungen der Haare auf (berichtet als [PT: Änderungen der Haarfarbe] bei 21 Patienten (16,7 %) und dünner werdendes Haar [PT: Alopezie] bei 30 Patienten [23,8 %]). Alle Fälle waren vom CTCAE Grad 1 (33 Patienten; 26,2 %) oder Grad 2 (vier Patienten; 3,2 %). Eine Behandlungsunterbrechung wurde bei einem (0,8 %) Patienten berichtet.

Bei den erwachsenen NF1-PN-Patienten (N = 137) trat bei 24 (18 %) Patienten das UE Veränderungen der Haare auf (berichtet als [PT: Änderungen der Haarfarbe] bei sechs (4,4 %) Patienten und dünner werdendes Haar [PT: Alopezie] bei 20 (14,6 %) Patienten). Alle Fälle waren vom CTCAE Grad 1 oder Grad 2. Eine Behandlungsunterbrechung wurde bei einem (0,7 %) Patienten berichtet und eine Dosisreduktion bei zwei (1,5 %) Patienten.

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

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

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

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

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

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

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

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

*Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen 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.*

Die folgenden Angaben wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und Annex IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation von Selumetinib entnommen [3]:

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

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

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

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (engl. Periodic Safety Update Reports, PSUR)

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

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

Der MAH reicht den ersten PSUR innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung ein.

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

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

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

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

*Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz 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.*

Die folgenden Angaben wurden Annex IID (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) und Annex IIE (Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“) der Produktinformation von Selumetinib entnommen [3]:

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

- Risikomanagementplan (engl. Risk Management Plan, RMP)

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktivitäten des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

Tabelle 3-25: Maßnahmen im Rahmen der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

| Beschreibung   | Fällig am: |
|--|------------|
| <p>PASS: Um die Langzeitsicherheit von Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 ab 3 Jahren zu bestätigen, wird der Antragsteller eine nichtinterventionelle PASS bei Patienten mit NF1, die mindestens eine Dosis von Selumetinib erhalten haben und die zu Beginn der Selumetinib-Behandlung im Alter von drei bis <math>\leq 18</math> Jahre sind, durchführen und die Ergebnisse vorlegen. Eine verschachtelte Kohorte von Patienten im Alter <math>\geq</math> acht Jahre (und vor dem Erreichen von Tanner Stadium V [Einstufung der Geschlechtsreife]) wird prospektiv beobachtet.</p> <p>Der Studienbericht wird vorgelegt bis:</p> | 31.03.2029 |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.  |            |

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

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

### 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

*Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan 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.*

Der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans sind folgende Maßnahmen zur Risikominimierung zu entnehmen [4]:

#### Sicherheitsbedenken

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

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

**Pharmakovigilanz-Plan**

Tabelle 3-27: Laufende und geplante zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten

|  |   |  |
|--|---|--|
| Kategorie 2 – Erforderliche zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten | <u>Studie</u><br>PASS zur Charakterisierung des Langzeitsicherheitsprofils von Selumetinib bei pädiatrischen Patienten mit PN bei NF1 im klinischen Versorgungsalltag.<br>(Studie D1346R00004)<br>Status: Laufend   |  |
|  | <u>Zusammenfassung der Ziele</u><br>Die Charakterisierung der Langzeitsicherheitsprofil von Selumetinib bei pädiatrischen Patienten mit NF1-bedingter PN im klinischen Versorgungsalltag.   |  |
|  | <u>Adressierte Sicherheitsbedenken</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduktion der LVEF</li> <li>• Physeale Dysplasie</li> <li>• Okuläre Toxizität</li> <li>• Myopathie</li> <li>• Hepatotoxizität</li> <li>• Langfristige Exposition (einschließlich Langzeitsicherheitsdaten zur Entwicklungstoxizität bei Kindern)</li> </ul> |  |
|  | <u>Meilensteine für EMA</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einreichung des Protokolls</li> <li>• Jährliche Fortschrittsberichte</li> <li>• Interimsanalyse</li> <li>• Abschlussbericht</li> </ul>   | <u>Fällig bis:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 13. August 2021</li> <li>• Q3 2024</li> <li>• Q3 2025</li> <li>• Q3 2026</li> <li>• Q3 2027</li> <li>• Q3 2025</li> <li>• 31. März 2029</li> </ul> |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.            |   |  |

**Maßnahmen zur Risikominimierung**

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

Tabelle 3-28: Beschreibung der routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung nach Sicherheitsbedenken

| Sicherheitsbedenken                                      | Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung  |
|--|--|
| Reduktion der LVEF<br>(wichtiges identifiziertes Risiko) | Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fachinformation – Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8</li> </ul> Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen: |

| Sicherheitsbedenken   | Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung   |
|---|---|
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation – Abschnitt 4.4</li> </ul> Hinweise zur Überwachung und zum Management (Unterbrechung und Beendigung der Therapie) bei einer Reduktion der LVEF werden bereitgestellt.   |
| Physeale Dysplasie<br>(wichtiges potenzielles Risiko)   | Es gibt keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung.   |
| Okuläre Toxizität<br>(wichtiges potenzielles Risiko)  | Routinemäßige Risikokommunikation: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation – Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.8 (Nebenwirkung: RVO, RPED)</li> </ul> Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation – Abschnitt 4.4</li> </ul> Hinweise zur Überwachung und zum Management (Unterbrechung und Beendigung der Therapie) bei Ereignissen werden bereitgestellt.   |
| Myopathie<br>(wichtiges potenzielles Risiko)  | Es gibt keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung. Die routinemäßige Risikokommunikation für CPK-Erhöhungen, die Vorläufer der Myopathie sein können, sind beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation – Abschnitt 4.8</li> </ul>  |
| Hepatotoxizität<br>(wichtiges potenzielles Risiko)  | Es gibt keine routinemäßige Risikokommunikation. Die routinemäßige Risikokommunikation für ALT- und AST-Erhöhungen, die Vorläufer der Hepatotoxizität sein können, sind beschrieben: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation – Abschnitt 4.8</li> </ul> Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung mit Empfehlung spezifischer klinischer Maßnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>Fachinformation – Abschnitt 4.4</li> </ul> Hinweise zur Überwachung und zum Management (Unterbrechung und Beendigung der Therapie) bei ALT- und AST-Erhöhungen werden bereitgestellt. |
| Langzeitexposition<br>(einschließlich Langzeitsicherheitsdaten zur Entwicklungstoxizität bei Kindern)<br>(Fehlende Informationen) | Es gibt keine routinemäßigen Maßnahmen zur Risikominimierung.   |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.   |   |

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

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

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

*Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung 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.*

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die von der Fachinformation, der Produktinformation oder dem European Public Assessment Report (EPAR) abweichen.

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

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

### 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

*Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 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.*

Zur Informationsbeschaffung wurde die Fachinformation, die Zusammenfassung der Merkmale von Selumetinib, sowie der CHMP Assessment Report von Selumetinib herangezogen.

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

*Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 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® 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® 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 01.2026. URL: [https://www.fachinfo.de](https://www.fachinfo.de/) [Zugriff: 21.01.2026]. 2026.
3. European Medicines Agency (EMA). EPAR – Produktinformation Koselugo. Stand: 12.2025. 2025.
4. 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.

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-29 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

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

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Der aktuelle Stand der Fachinformation ist Januar 2026 [1].

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-29, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-29 bei.*

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

1. AstraZeneca. 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.

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

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

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

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

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

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

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-30 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den*

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

Tabelle 3-30: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

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

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

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

Nicht zutreffend.