



**Koselugo**[®]
(Selumetinib)
10 mg & 25 mg Hartkapseln

WENIGER TUMORVOLUMEN
MEHR LEBENSFREUDE

Überblick zu **Koselugo**[®] (Selumetinib) bei pädiatrischen Patient:innen mit Neurofibromatose Typ 1 (**NF1**) mit plexiformen Neurofibromen (**PN**)¹

Koselugo[®] ist die erste und einzige zugelassene Therapie bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1.²

68%

der Patient:innen erreichten eine **anhaltende*** **Tumorreduktion** von $\geq 20\%$.²

In der Zulassungsstudie SPRINT (Phase II, Stratum 1) erreichten 68% (n = 34/50) der Patient:innen ein bestätigtes partielles Therapie-Ansprechen, definiert als Prozentsatz der Patient:innen mit einer Verringerung des PN-Volumens um $\geq 20\%$, mit Bestätigung bei einer anschließenden Tumorbeurteilung mit einem Abstand von mindestens 3 Monaten.²

* Bei 91% (n = 31/34) der Patient:innen, die ein bestätigtes partielles Therapie-Ansprechen hatten, war die Dauer des Ansprechens ≥ 12 Monate.²

ALEXION[®]
AstraZeneca Rare Disease

> Neurofibromatose Typ 1: die häufigste Form der Neurofibromatosen

NF1, auch bekannt als Von-Recklinghausen-Krankheit, ...



... ist eine seltene Multisystemerkrankung,
die weltweit bei ca. 1:3.000 Lebendgeburten auftritt.³



... entsteht als Folge einer Mutation im *NF1*-Gen,
das für den Tumorsuppressor Neurofibromin kodiert.^{4,5}



... kann sowohl körperliche als auch
kognitive/psychische Symptomatiken verursachen.⁶

> Plexiforme Neurofibrome: eine häufige und potenziell schwerwiegende Manifestation der NF1¹

PN-bezogene Komplikationen in der Phase-II-Studie SPRINT (n = 50)¹



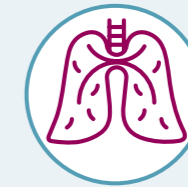
88% (44/50) entwickelten
eine körperliche Entstellung.¹



66% (33/50)
zeigten motorische
Funktionsstörungen.¹



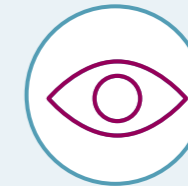
52% (26/50) hatten schwere,
chronische Schmerzen.¹



32% (16/50) der
Patient:innen hatten eine
Beeinträchtigung der
Atemfunktion.¹



20% (10/50) hatten eine
Funktionsstörung der Harnblase
und/oder des Darms.¹



Bei 20% (10/50)
entstand eine
Sehstörung.¹

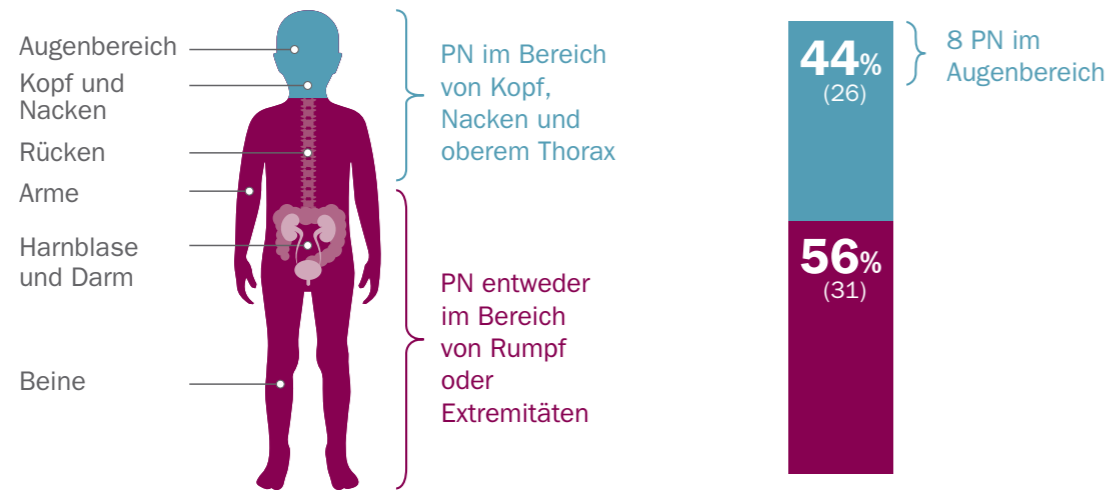
Bis zu 30–56% der Patient:innen mit NF1 entwickeln plexiforme
Neurofibrome (PN)⁷⁻⁹, die typischerweise im frühen Kindesalter auftreten
und rasch an Größe zunehmen können.^{*,10,11}

> Plexiforme Neurofibrome: eine häufige und potenziell schwerwiegende Manifestation der NF1¹

Die meisten PN werden als inoperabel betrachtet aufgrund ...

- ▶ ... ihrer Komplexität, Invasivität und Tendenz innerhalb der Nervenscheide zu wachsen¹³
- ▶ ... ihrer für die Chirurgie herausfordernden Lokalisation, z. B. im Bereich von Kopf, Nacken, Rücken und Rumpf sowie in der Nähe zu lebenswichtigen Organen
- ▶ ... des Risikos einer neurologischen Schädigung und funktionellen Beeinträchtigung durch die Tumorresektion⁷
- ▶ ... des häufig erneuten Tumorwachstums nach Resektion im Kopf-/Nackebereich⁷
- ▶ ... der Tumolvaskularisierung und des hohen Blutungsrisikos während der Operation¹⁴

Verteilung der PN im natürlichen Krankheitsverlauf (n = 41 mit 57 PN)*,10

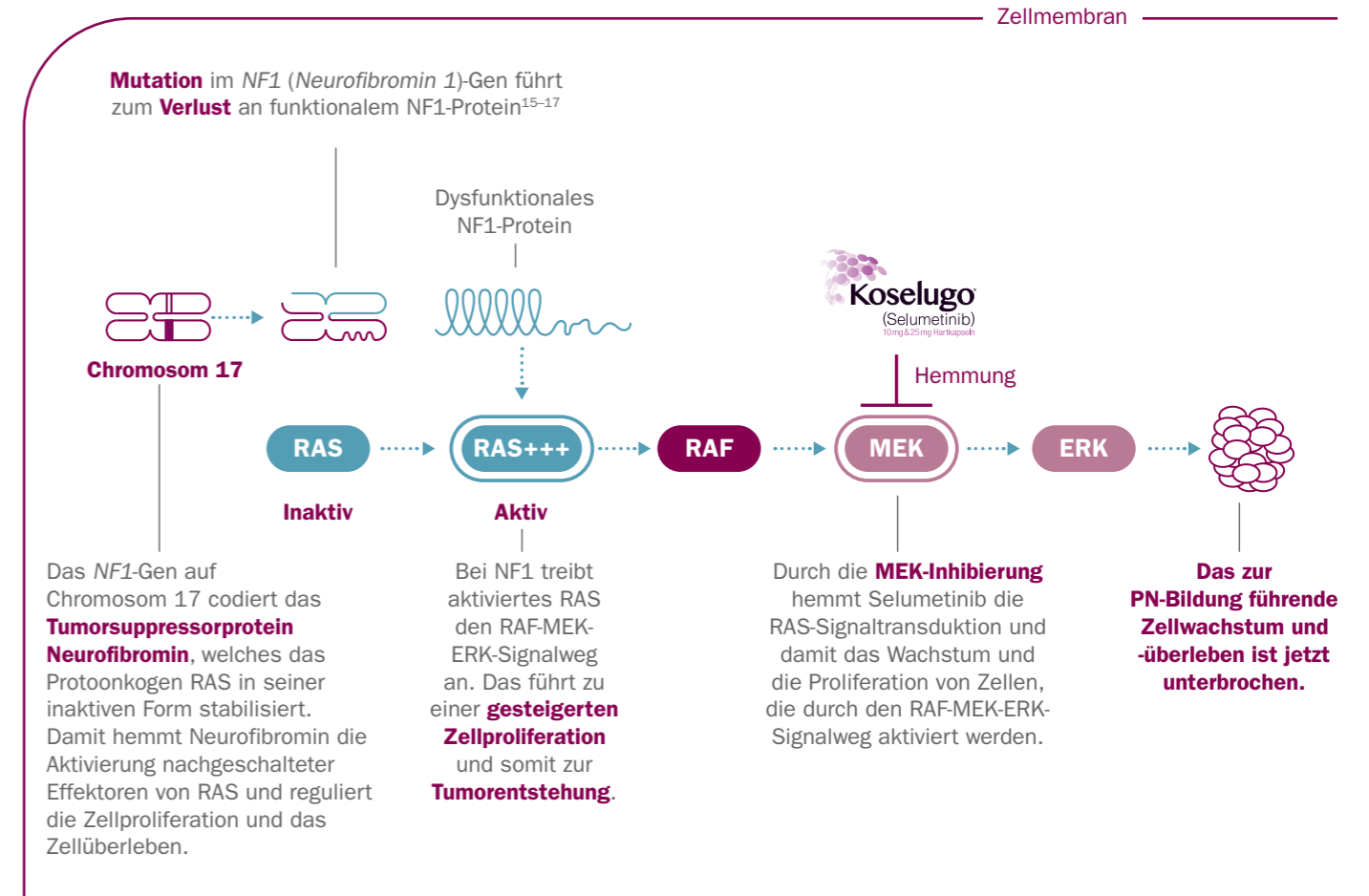


Modifiziert nach Daten von Gross et al. 2018¹⁰ (NCI Natural History Study)

* In der laufenden NCI-Studie zum natürlichen Verlauf wurden 41 Patient:innen (26 männliche, 15 weibliche) mit insgesamt 57 unterschiedlichen PN in die Auswertung eingeschlossen.¹⁰

> Koselugo[®] inhibiert MEK und unterbricht die PN-Bildung²

Koselugo[®] (Selumetinib) ist ein selektiver **MEK1- und MEK2-Inhibitor**, der die MEK-Aktivität und damit den RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg blockiert. So kann Koselugo[®] die Proliferation und das Überleben von Tumorzellen mit überaktivem RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg **blockieren**.²



Modifiziert nach Yap YS et al. 2014¹⁵

> SPRINT-Zulassungsstudie¹

SPRINT Stratum 1 ist eine offene, multizentrische*, einarmige, klinische Phase-II-Studie. Sie erfolgt in Abstimmung mit dem National Cancer Institute (NCI) und untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Selumetinib bei pädiatrischen Patient:innen mit symptomatischen, inoperablen PN mit signifikanter Morbidität bei NF1.

Studiendesign

SPRINT Phase-II Stratum 1

• n = 50

Ausgewählte Einschlusskriterien

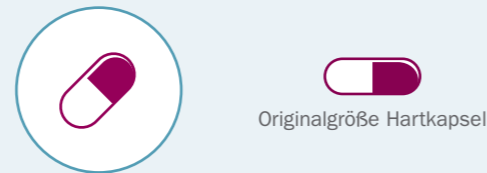
- Alter 2–18 Jahre
- Neurofibromatose Typ 1
- Mindestens 1 PN mit signifikanter Morbidität

Ausgewählte Baseline-Charakteristika

Medianes Alter Jahre (Spanne)	10,2 (3,5–17,4)
Medianes Volumen der Zielläsion ml (Spanne) ²	487,5 (5,6–3820)
Mediane Anzahl PN-bezogener Morbiditäten pro Patient:in n (Spanne)	3 (1–5)
Ziel-PN-bezogene Morbiditäten n (%)	
• Körperliche Entstellungen	44 (88)
• Motorische Dysfunktion	33 (66)
• Schmerzen	26 (52)
• Beeinträchtigung der Atemwege	16 (32)
• Sehstörungen	10 (20)
• Störungen der Blasen- oder Darmfunktion	10 (20)
• Andere	11 (22)

Dosierung

Zweimal täglich 25 mg/m² (BSA) (alle 12 Stunden) per os für 28 Tage (1 Behandlungszyklus) im Rahmen eines kontinuierlichen Behandlungsschemas ohne Einnahmepause zwischen den Zyklen



Primärer Endpunkt

- Objektive Ansprechrate (ORR)[#]

Ausgewählte sekundäre Endpunkte

- Dauer des Therapie-Ansprechens (DOR)[§]
- Verträglichkeit
- Einfluss auf Schmerz, Lebensqualität und motorische Funktionsfähigkeit

* National Cancer Institute; Abteilung Pädiatrische Onkologie; Children's Hospital, Philadelphia; Children's National Medical Center, Cincinnati; Children's Hospital

[#] Anteil der Patient:innen mit vollständigem oder bestätigtem partiellen Therapie-Ansprechen (definiert als Verringerung des PN-Volumens um $\geq 20\%$, mit Bestätigung bei einer anschließenden Tumorbeurteilung mit einem Abstand von mindestens 3 Monaten)

[§] Zeit von der MRT-Untersuchung vor dem Zyklus des ersten dokumentierten und in der Folge bestätigten Therapie-Ansprechens bis zu der MRT-Untersuchung vor dem Zyklus der dokumentierten Progression

> SPRINT-Studie: Ergebnisse²

Tumoransprechen



Bestätigtes Therapie-Ansprechen

68% (n = 34/50) der Patient:innen erreichten eine Reduktion des Tumolvolumens von $\geq 20\%$.



Anhaltendes partielles Therapie-Ansprechen

Bei 91% (n = 31/34) der Patient:innen, die ein bestätigtes partielles Therapie-Ansprechen hatten, war die Dauer des Therapie-Ansprechens ≥ 12 Monate.

- ▶ Die mediane DOR und das mediane PFS wurden zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht erreicht.
- ▶ Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (März 2021) dauerte bei 50% (n = 25/50) der Patient:innen das bestätigte partielle Therapie-Ansprechen an, 2% (n = 1/50) der Patient:innen hatten ein unbestätigtes partielles Therapie-Ansprechen; 24% (n = 12/50) der Patient:innen hatten eine stabile Erkrankung; 20% (n = 10/50) der Patient:innen hatten eine Krankheitsprogression.



Erstes Therapie-Ansprechen ab 3,3 Monaten

Mediane Zeit bis zum 1. Therapie-Ansprechen

7,2 Monate (Spanne 3,3 Monate–3,2 Jahre)

Koselugo® erzielte als erste zugelassene Behandlung eine anhaltende* Verringerung des PN-Volumens¹⁸

Bestes volumetrisches Therapie-Ansprechen der Zielläsion ab Behandlungsbeginn^{#,18}

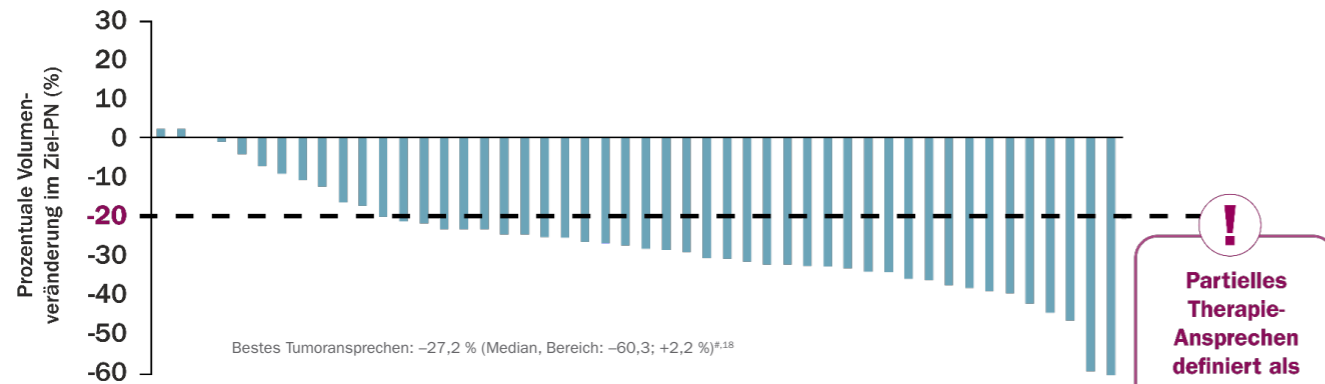


Abb. 1: Bestes volumetrisches Therapie-Ansprechen der Ziel-PN seit Behandlungsbeginn.[#]

Die Grafik zeigt die beste (mediane) Reduktion des PN-Volumens bei n = 50 Patient:innen, die während des gesamten Verlaufs der SPRINT Phase-II-Studie erreicht wurde. Davon waren n = 2 nicht evaluierbar.^o Jeder Balken repräsentiert ein Ziel-PN (einer Person) und gibt die prozentuale Änderung des Tumorvolumens gegenüber dem Ausgangsvolumen an (negative Prozentwerte bedeuten eine Reduktion des Tumorvolumens). Die Patient:innen sind nach Reihenfolge des schlechtesten bis zum besten Therapie-Ansprechen (minimale bis zur maximalen Reduktion des Tumorvolumens) von links nach rechts abgebildet. Darstellung angelehnt an Gross et al. 2023.¹⁴

Therapie-Ansprechen vor letztem Datenschnitt (ca. 4 Jahre nach Therapiebeginn)^{#,18}

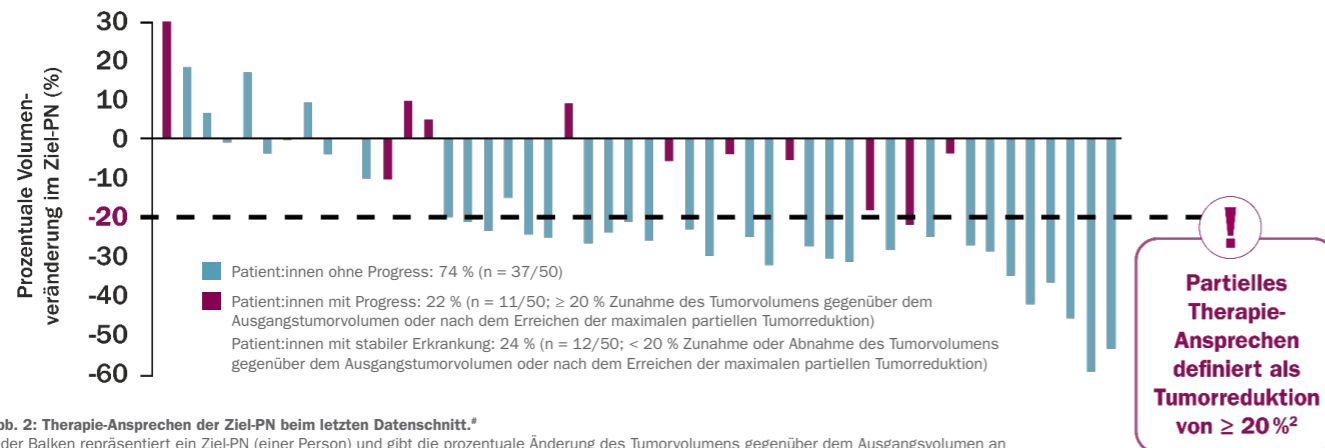


Abb. 2: Therapie-Ansprechen der Ziel-PN beim letzten Datenschnitt.[#]

Jeder Balken repräsentiert ein Ziel-PN (einer Person) und gibt die prozentuale Änderung des Tumorvolumens gegenüber dem Ausgangsvolumen an (negative Prozentwerte bedeuten eine Reduktion des Tumorvolumens).

* Bei 91 % (n=31/34) der Patient:innen, die ein bestätigtes partielles Therapie-Ansprechen hatten, war die Dauer des Therapie-Ansprechens ≥ 12 Monate.²

Beim Datenschnitt Februar 2021 (Median: 55,5 Zyklen, Bereich: 1–73 Zyklen; 1 Zyklus = 28 Tage).¹⁸

^o Daten entnommen aus Gross et al. 2023 (mit mehr als 4 Jahren der Beobachtung von Wirksamkeit und Verträglichkeit [N=50]).¹⁸

Verbesserung der Schmerzen, Lebensqualität und motorischer Funktion¹



Schmerz

Eine klinisch bedeutsame Abnahme der Tumorschmerzintensität* wurde von 53 % (n = 10/19) über einen Zeitraum von 48 Zyklen¹⁸, der Schmerzinterferenz[#] von 38 % der Kinder und 50 % der Eltern berichtet.



Lebensqualität und allgemeiner Gesundheitszustand

Eine klinisch bedeutsame Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität[§] wurde von 48 % der Kinder und 58 % der Eltern berichtet, des allgemeinen Gesundheitszustands[†] von 72 % der Kinder und 86 % der Eltern.



Motorische Dysfunktion

Eine klinisch bedeutsame Zunahme der Muskelkraft** wurde von 56 %, der Gelenkbeweglichkeit^{##} von 38 % der pädiatrischen Patient:innen berichtet.

* Ausgewertet wurden die Daten von 29 Kindern, nach 12 Monaten Behandlung zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Schmerzintensität (durchschnittlich -2,14 Punkte [95 % KI -3,14– -1,14]) mit erster Besserung der Schmerzen bereits 2 Monate nach Therapiebeginn.

Ausgewertet wurden die Daten von 29 Kindern und 42 Eltern, nach 12 Monaten Behandlung zeigte sich ein deutlicher Rückgang der Schmerzinterferenz (durchschnittlich -0,62 Punkte [95 % KI -1,02– -0,21] bzw. -0,81 Punkte [95 % KI -1,32– -0,31]) mit erster Abnahme der Schmerzinterferenz bereits 4 Monate nach Therapiebeginn.

§ Ausgewertet wurden die Daten von 29 Kindern und 45 Eltern, durchschnittliche Verbesserung der globalen Lebensqualität um 6,7 Punkte [95 % KI 0,1–13,3] bzw. 13,0 Punkte [95 % KI 8,1–17,8].

† Evaluiert vor dem 13. Zyklus, ausgewertet wurden die Daten von 29 Kindern und 43 Eltern.

** Ausgewertet wurden die Daten von 18 Patient:innen mit motorischer Dysfunktion und Daten zur Muskelkraft.

Ausgewertet wurden die Daten von 26 Patient:innen.

> SPRINT-Studie: Verträglichkeit

In der SPRINT Phase-II Stratum 1 Studie waren die häufigsten unerwünschten Ereignisse von Grad 1 oder 2^{*,2}:

▶ **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:**

Erbrechen, Durchfall, Übelkeit

▶ **Erkrankungen der Haut und der Nägel:**

Hautausschlag, trockene Haut, akneähnlicher Ausschlag, Paronychie

▶ **Weitere UE:**

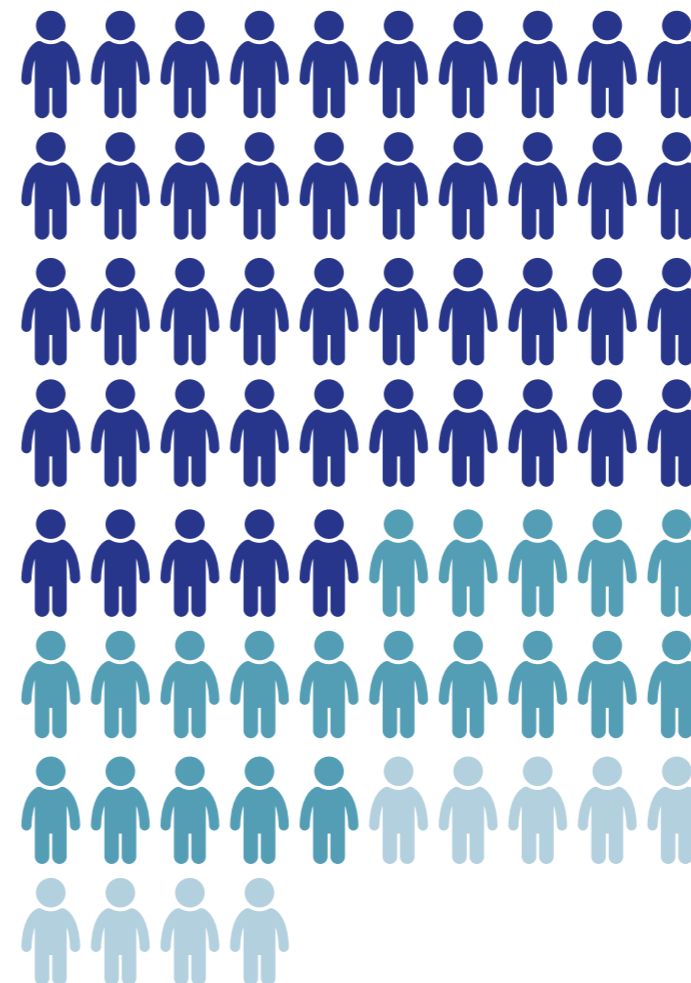
Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut, Fieber, asthenische Ereignisse, Hämoglobin vermindert, Hypoalbuminämie, erhöhte Aspartataminotransferase

▶ **Alle** unerwünschten Ereignisse (UE) waren nach Unterbrechung der Behandlung **reversibel**.¹

▶ **61%** der Patient:innen erhielten die Behandlung mit Koselugo[®] über **> 48 Monate**.^{#,2}

▶ **Nur 12%** der Patient:innen brachen die Therapie aufgrund von UE dauerhaft ab.^{#,2}

Unerwünschten Ereignissen konnte häufig mit einer Dosisreduktion begegnet werden, so dass eine Fortführung der Koselugo[®]-Therapie möglich war.²



61%

der Patient:innen (45/74) erhielten die Behandlung mit Koselugo[®] **≥ 48 Monate**.^{*,2} Diese zeigten eine tolerable Verträglichkeit.¹

Bei **39%** der Patient:innen (29/74) wurde die **Dosis** aufgrund von UE **reduziert**.^{*,2}

Nur **12%** der Patient:innen (9/74) mussten die Therapie aufgrund von UE dauerhaft **abbrechen**.^{*,2}

Hinweis: Eine vollständige Beschreibung der mit Koselugo[®] verbundenen unerwünschten Ereignisse entnehmen Sie bitte der Koselugo[®]-Fachinformation.²

* In der Nachbeobachtung der SPRINT-Studie wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Aspekte festgestellt. Für die SPRINT-Studie Phase I (n = 24) liegen Verträglichkeits- und Wirksamkeitsdaten über einen Zeitraum von ca. 6 Jahre vor, für die SPRINT-Studie Phase II Stratum 1 (n = 50) über einen Zeitraum von ca. 4 Jahre.^{1,8}

n = 74 (50 Patient:innen aus dem zentralen Datensatz SPRINT-Studie Phase II Stratum 1 und 24 Patient:innen aus dem unterstützenden Datensatz der SPRINT-Studie Phase I).

* n = 74 (50 Patient:innen aus dem zentralen Datensatz SPRINT-Studie Phase II Stratum 1 und 24 Patient:innen aus dem unterstützenden Datensatz der SPRINT-Studie Phase I).

> Koselugo® im Überblick

Belegte Wirksamkeit²



Bestätigtes Therapie-Ansprechen
68 % (n = 34/50) der Patient:innen erreichten eine Reduktion des Tumorumfangs von $\geq 20\%$.



Anhaltendes partielles Therapie-Ansprechen

Bei 91 % (n = 31/34) der Patient:innen, die ein bestätigtes partielles Therapie-Ansprechen hatten, war die Dauer des Therapie-Ansprechens ≥ 12 Monate.

Anstieg der Lebensqualität



53 % (n = 10/19) der Patient:innen erreichten eine **klinisch bedeutsame Schmerzreduktion**, die auch nach 4 Jahren (48 Zyklen) anhielt.¹⁸



Ca. 50 % der Patient:innen profitierten von einer **klinisch relevanten Verbesserung** der HRQoL.^{#,1}

Allgemein gute Verträglichkeit

- ▶ **Alle** unerwünschten Ereignisse waren nach Unterbrechung der Behandlung **reversibel**.¹
- ▶ **61%** der Patient:innen erhielten die Behandlung mit Koselugo® über **mehr als 48 Monate**.^{5,2}
- ▶ **Nur 12%** der Patient:innen brachen die Therapie aufgrund von UE dauerhaft ab.^{5,2}

48 % der Patient:innen nach eigener Angabe bzw. 58 % der Patient:innen laut Aussage der Eltern nach Auswertung des PedsQL-Scores
§ n = 74 (50 Patient:innen aus dem zentralen Datensatz SPRINT-Studie Phase II Stratum 1 und 24 Patient:innen aus dem unterstützenden Datensatz der SPRINT-Studie Phase I).

BSA: Body Surface Area; **DOR:** Ansprechdauer; **ERK:** Extrazelluläre signalregulierte Kinase; **HRQoL:** Gesundheitsbezogene Lebensqualität; **KI:** Konfidenzintervall; **MEK:** Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase; **MPNST:** Maligne periphere Nervenscheidentumore; **NCI:** National Cancer Institute; **NF1:** Neurofibromatose Typ 1; **ORR:** Objektive Ansprechrate; **PedsQL:** Pediatric Quality of Life Inventory; **PFS:** Progressionsfreies Überleben; **PN:** Plexiformes Neurofibrom; **RAF:** Rasch beschleunigtes Fibrosarkom; **RAS:** Rat Sarcoma Viral Oncogene Homologue; **UE:** Unerwünschtes Ereignis

1. Gross AM et al. N Engl J Med 2020;382(15):1430–42. **2.** Fachinformation Koselugo®, Stand Oktober 2023. **3.** Bergqvist C et al. Orphanet J Rare Dis 2020;15(1):1–23. **4.** Viskochil D et al. Cell 1990;62(1):187–92. **5.** Harder A et al. Biomark Res 2021;9(1):1–9. **6.** NHS. Symptoms Neurofibromatosis type 1. Stand August 2021. Verfügbar unter: <https://www.nhs.uk/conditions/neurofibromatosis-type-1/symptoms/> (Letzter Zugriff: Juni 2023). **7.** Prada CE et al. J Pediatr 2012;160(3):461–7. **8.** Plotkin SR et al. PLoS One 2012;7(4). **9.** Mautner VF et al. Neuro Oncol 2008;10(4):593–8. **10.** Gross AM et al. Neuro Oncol 2018;20(12):1643–51. **11.** Akshintala S et al. Neuro Oncol 2020;22(9):1368–78. **12.** Evans M et al. J Med Genet 2002;39(5):311–4. **13.** Fox CL et al. Ochsner J 2012;12(2):111–21. **14.** Canavese F et al. J Pediatr Orthop 2011;31(3):303–11. **15.** Yap YS et al. Oncotarget 2014;5(15):5873–92. **16.** Wallace MR et al. Science 1990;249(4965):181–6. **17.** Upadhyaya M et al. Hum Mutat 2008;29(8):E103–11. **18.** Gross AM 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 Oncol. 2023; 25(10): 1883–1894.

Koselugo® 10 mg Hartkapseln und Koselugo® 25 mg Hartkapseln

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Wirkstoff: Selumetinib. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Koselugo® 10 mg: Jede Hartkapsel enthält 10 mg Selumetinib (als Hydrogensulfat). Koselugo® 25 mg: Jede Hartkapsel enthält 25 mg Selumetinib (als Hydrogensulfat). **Sonstige Bestandteile:** Koselugo® 10 mg: Kapselfüllung: Tocofersolan (Vitamin-E-Polyethylenglycolsuccinat / d-alpha-Tocopherol-polyethylenglycol-1000-succinat), Kapselhülle: Hypromellose (E464), Carrageen (E407), Kaliumchlorid (E508), Titandioxid (E171), Carnaubawachs (E903). Drucktinte: Schellack (E904), Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520), Ammoniak-Lösung (E527). Koselugo® 25 mg: Kapselfüllung: Tocofersolan (Vitamin-E-Polyethylenglycolsuccinat / d-alpha-Tocopherol-polyethylenglycol-1000-succinat), Kapselhülle: Hypromellose (E464), Carrageen (E407), Kaliumchlorid (E508), Titandioxid (E171), Indigocarmin-Aluminiumsulfat (E132), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Carnaubawachs (E903), Maisstärke. Drucktinte: Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Indigocarmin Aluminiumsulfat (E132), Carnaubawachs (E903), Schellack (E904), Glycerilmonooleat. **Anwendungsgebiet:** 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. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Schwere Einschränkung der Leberfunktion. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Verschwommenes Sehen, Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Stomatitis, trockene Haut, akneähnliche Dermatitis, Paronychie, Hautausschlag (nicht-akneähnlich), Haarveränderungen, Fieber, Asthenie-bedingte Ereignisse, peripheres Ödem, Kreatin-phosphokinase im Blut erhöht, Hämoglobin vermindert, Hypoalbuminämie, Aspartataminotransferase erhöht, Alaninaminotransferase erhöht, erhöhter Kreatininwert im Blut, reduzierte Ejektionsfraktion, Bluthochdruck. Häufig: Dyspnoe, Mundtrockenheit, Gesichtssödem. Gelegentlich: Retinale Pigmentepithelablösung (RPED)/ Zentrale seröse Retinopathie (CSR), retinaler Venenverschluss (RVO). **Warnhinweis:** Trockenmittel nicht entfernen. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH, Friesenweg 26, 22763 Hamburg, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. **Stand:** 10/2023. DE-64038/2023