Zorginstituut Nederland

Zorginstituut Nederland
Onderzoek, Ontwikkeling en Geneesmiddelen

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Datum
24-06-2025

Weesgeneesmiddelenarrangement selumetinib

Doel gepast gebruik arrangement
Het doel van dit arrangement is het standaardiseren van besluitvorming voor het starten, monitoren en stoppen van de behandeling met selumetinib in Nederland bij patiënten van wie wordt verwacht dat ze baat zullen hebben bij de behandeling. Selumetinib (Koselugo®) als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder. Een weesgeneesmiddelarrangement is essentieel omdat neurofibromatose type 1 zeldzaam is en specialistische zorg vereist.

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Nederlandse Vereniging voor Neurologie

Zorgverzekeraars Nederland

NFVN Neurofibromatose Vereniging Nederland

Achtergrondinformatie behandeling neurofibromatose 1

Patiënten met een NF1-PN worden op dit moment behandeld met best ondersteunende zorg (BSC, bv. pijnmedicatie, chirurgie voor partiële debulking). Hoe deze BSC er voor de patiënt uitziet, is afhankelijk van de locatie van het plexiforme neurofibroom en de symptomen die dit bij de patiënt veroorzaakt.

Voor de behandeling van PN zijn er twee opties: conservatief/non-invasief beleid en chirurgie.

- Bij **conservatief beleid** van PN is monitoring van de groei met evt. daarbij gepaard gaande verandering van symptomen essentieel. Tevens is er de mogelijkheid van maligne ontaarding in het PN. Verandering van het aspect, pijnklachten, of forse groei indiceert beeldvorming (MRI) en soms een FDG-PET-CT of -MRI scan. Interpretatie van de beeldvorming en besluitvorming t.a.v. beleid vereist een multidisciplinaire benadering en hoort thuis in een centrum met specifieke NF1 expertise.
- **Chirurgische verwijdering** van PN is complex wegens groei in aangrenzende structuren en vraagt vrijwel altijd om multidisciplinair overleg. Een chirurgische interventie is zelden volledig of zonder ernstige verminking of functieverlies, en er blijft kans op recidief uit restweefsel.

Voor patiënten met symptomatische inoperabele PN bestaat de standaardbehandeling uit een conservatief beleid met zo nodig behandeling van de symptomen, zoals pijnbestrijding. Soms wordt er toch gekozen voor partiële verwijdering van een inoperabel PN, echter met kans op verminking of functieverlies en recidief tumorgroei zonder totale verdwijnen van de klachten.

De ERN GENTURIS tumour surveillance guideline for individuals with neurofibromatosis type 1 geeft richting aan (beeldvormende) diagnostiek en monitoring bij NF1-PN. Deze Europese richtlijn noemt MEK remmers (bijvoorbeeld selumetinib) als behandeloptie indien patiënten met NF1 kampen met symptomatische, inoperabele PN.[1]

In Nederland volgen we in principe de adviezen van de ERN GENTURIS richtlijn. Specifieke handelswijzen voor monitoring van PN bij NF1 aangepast voor de Nederlandse situatie staan verwoord in de Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen en volwassenen met neurofibromatosis type 1 van de Sectie Erfelijke & Aangeboren Aandoeningen (EAA) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) (2017).[2]

Afspraken over inhoud van zorg

Indicatiecriteria

Uitgangspunten voor de behandeling met selumetinib volgen de volgende principes:
1. De patiënt voldoet aan de indicatiecriteria voor de behandeling met selumetinib.
2. Er zijn geen contra-indicaties voor de behandeling
3. De behandeling en het effect worden opgevolgd met vaste intervallen
4. Behandeling wordt gestaakt indien het effect niet kan worden vastgesteld (stopcriteria) of de bijwerkingen zijn groter dan het gunstige effect

Selumetinib als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder.[3]

Voor de initiatie van de behandeling gelden de volgende indicatiecriteria:
Pediatrische patiënten: Selumetinib voldoet alleen aan de stand van de wetenschap en praktijk voor pediatrische patiënten die voldoen aan de geregistreerde indicatie.
Symptomatisch: plexiform neurofibromen (PN) kunnen vanwege hun omvang misvorming van het lichaam geven of op ander weefsel gaan drukken, wat pijn kan gaan doen, en tot handicap kan leiden. Complicaties zijn locatie-afhankelijk en omvatten neurologische uitval, blaas- en darmklachten, obstructief slaapapnoe syndroom (OSAS), verminderde longcapaciteit, bloedingen en vertraagde wondgenezing. In de meest ernstige gevallen kunnen PN leiden tot ernstige handicap of levensbedreigende orgaanschade, bijvoorbeeld door compressie van het ruggenmerg, de grote bloedvaten of de luchtwegen.[3]
Inoperabel: een inoperabel plexiform neurofibroom wordt gedefinieerd als een PN dat chirurgisch niet compleet kan worden verwijderd zonder risico op aanzienlijke morbiditeit als gevolg van inkapseling van, of de nabijheid van, vitale structuren, invasiviteit, of hoge vascularitiet van het PN.

Contra-indicaties voor selumetinib
Afwijkende cardiale functie
Hypertensie
Geen gebruik van anticonceptie in de vruchtbare leeftijd
Ernstige leverfunctiestoornis
Relatieve contra-indicaties
Niet kunnen slikken van capsules
Oogheelkundige problematiek (retina loslating, retinopathie of occlusie retinavene, verhoogde oogboldruk >21 mm Hg, of buiten leeftijdsspecifieke normaal grenzen voor kinderen)

Informatie over de dosering en de wijze van toedienen is opgenomen in bijlage 1.

Centrale indicatiestelling

Indicatiecommissie
Binnen het landelijk NF1-expertise netwerk is een landelijke indicatiecommissie ingesteld om het gebruik van selumetinib te bespreken bij patiënten met symptomatische en inoperabele NF1. Patiënten die baat kunnen hebben bij een medicamenteuze behandeling, zullen in deze commissie worden besproken. De commissie vergadert met een frequentie van 1x/2 maanden, echter afhankelijk van het aantal te bespreken patiënten (maar met een minimum van 2x/jaar), via digitale media.

Samenstelling indicatiecommissie
In de indicatiecommissie participeren artsen met algemene NF1 expertise voor zowel volwassenen als kinderen met NF1 en artsen met neurologische, oncologische expertise en een chirurg met expertise op het gebied van plexiforme neurofibromen (o.a. neuro- of plastische chirurg) expertise afkomstig uit het NF1 expertise centrum, de selumetinib behandelcentra en interventiecentra. In de vergadering zijn minimaal 3 personen met oneven aantal aanwezig, van minimaal 2 afzonderlijke centra en dient minimaal oncologische, neurologische en chirurgische expertise aanwezig te zijn en de behandelaar van pediatrische en volwassen NF1 patiënten van het inbrengende centrum.

Besluitvorming indicatiecommissie
De indicatiecommissie besluit over:
- Initiatie van behandeling voor elke individuele patiënt
- Continuering van behandeling na evaluatie en na 1 jaar behandeling, nadien op basis van beeldvorming en klinisch relevante parameters.
- Stoppen van behandeling voor elke individuele patiënt

De behandelend arts zal de nodige informatie en afwegingen delen met de commissie, zodat de commissie kan komen tot een goed geïnformeerd en weloverwogen advies.

Werkwijze indicatiecommissie
In het selumetinib behandelcentrum wordt in een multidisciplinair overleg (MDO) met radioloog, chirurg en neuroloog besproken of het een inoperabel symptomatisch plexiform neurofibroom bij een NF1 patiënt betreft. Eventueel kan een mogelijk te behandelen patiënt eerder verwezen zijn vanuit een regulier behandelcentrum of vanuit elders, naar een selumetinib behandelcentrum. Vervolgens wordt door de indiener de informatie over de patiënt overlegd aan de indicatiecommissie. Deze informatie wordt schriftelijk aangeleverd één week voorafgaand aan de commissie vergadering, en bevat een overzicht van de klinische presentatie (symptomen, locatie, complicaties), het verrichte aanvullend onderzoek (inclusief beeldvorming) en de eerdere behandelingen met effect en bijwerkingen. In de commissie vergadering presenteert de indiener de patiënteninformatie. Het besluit van de indicatiecommissie wordt gedeeld in de vergadering, en schriftelijk bevestigd. Ook wordt vastgelegd, wanneer het nieuwe beoordelingsmoment zal zijn voor besluit over continuering of staken van de behandeling op basis van het behandeleffect.

Wijze van uitvoering van een behandeling of dosering

De voorschrijvend arts is verantwoordelijk voor het uitvoeren van de metingen benodigd voor de bepaling van de klinische effectiviteit. Staken van selumetinib bij NF1 patiënten met een plexiform neurofibroom leidt tot terugkeer van de pijn en/of (versnelde) hergroei. Er is nog onvoldoende expertise in aanpassing van de dosering op de lange termijn bij patiënten met een goede respons op selumetinib. Staken van de behandeling bij positief behandeleffect wordt niet geadviseerd. Op individuele basis kan besloten worden tot dosisverlaging of intervalverlenging of het inlassen van een beperkte behandelpauze.

Beoordelen behandeleffect

Definiëring van klinische effectiviteit
Het behandeldoel van selumetinib bij patiënten met plexiforme neurofibromen is vermindering of stabilisering van de omvang van de tumor, of in ieder geval vermindering van de tumorgroeisnelheid. Bij stabilisering of vermindering van de tumorgroeisnelheid wordt ook het effect op pijn en klinisch functioneren van de patiënt meegewogen. In afwezigheid van effect op pijn en klinisch functioneren wordt een afname van tumorgroeisnelheid niet beschouwd als klinische effectiviteit. Effect op de tumorgrootte of groeisnelheid wordt in het algemeen gezien na 6-12 maanden behandeling.

De praktische uitvoering van de monitoring en evaluatie van het behandeleffect van selumetinib is gebaseerd op protocollen en inzichten van collegae in Europa (via ERN GENTURIS, de European NF group en het studieprotocol van de TRAIN studie bij volwassenen met plexiforme neurofibromen en NF1.[5,6,7] De gekozen intervallen sluiten aan op internationale follow-up studies, zodat onderlinge data vergelijking mogelijk blijft. Globaal omvat dit controles bij start, en op vaste intervallen na start door kinderarts, oogarts, cardioloog, dermatoloog, en bloedonderzoek gericht op potentiële bijwerkingen van selumetinib. Beeldvorming (MRI) vindt minimaal plaats voor start, en 12m na start, met vervolgens een interval van 1 a 2 jr. Verder zal het protocol qua frequentie en aard van beoordelingsmomenten aangepast kunnen worden op basis van verworven klinische expertise.

Tabel 1. Controleschema bij selumetinib behandeling

		TO	**T1 (1w)**	**T2 (1m)**	**T3 (3 m)**	**T4 (6 m)**	**T5 (9 m)**	**T6 (12m)**	**T7 (18m)**
Anamnese/LO		X	X	X	X	X	X	X	X
Bloedafname		X	X	X	X	X	X	X	X
zwangerschapstest (bij vrouw, indien seksueel actief)		x	x	x	x	x	x	x	x
Oogarts		X			X	X	X	x	X
Cardioloog		X				X		X	X
Dermatoloog		(X)		(X)	(X)	(X)	(X)	(X)	(X)
MRI		X					X	(X)	
Fotografie		(X)			(X)		(X)		(X)

X=routine, (X)=op indicatie/naar inzicht behandelaar.

Metingen
MRI: De tumor grootte wordt middels 2D metingen op de MRI vastgesteld. Volumetrische beoordeling van het plexiform neurofibroom op MRI behoort niet tot de routine zorg (kostbaar en tijdrovend). Beeldvorming (MRI) vindt minimaal plaats voor start, en 9-12m na start, met vervolgens een interval van 1 a 2 jr.
Pijnscores worden vastgesteld met de NRS
PROMs: kwaliteit van leven vragenlijst tav algemeen functioneren en vermoeidheid (PdsQL en PdsQL fatigue)

Stopcriteria

Indicaties voor stopzetting van de behandeling:
- Afwezigheid van klinische effectiviteit
- Bijwerkingen: De patiënt kan de behandeling niet verdragen vanwege medicatie gerelateerde ernstige bijwerkingen die niet kunnen worden opgelost door middel van dosisaanpassing of bijwerkingenmanagement;
- Het niet kunnen of niet willen opvolgen van vereiste controles voor monitoring van het behandeleffect en bijwerkingen door de patiënt en/of verzorgers.

Deze besluitvorming vindt plaats door de indicatie commissie, aangevuld met shared decision making met patiënt en ouders.

Ontwikkelen informatie voor samen beslissen

Omdat de ervaring met selumetinib nog beperkt is, er een kans is op bijwerkingen en het behandeleffect wisselend kan zijn, wordt het besluit tot behandeling samen besloten met behandelaar en patiënt en/of verzorger(s). Hiervoor is informatiemateriaal ontwikkeld (informatiefolder en -film). Bij vermeende indicatie wordt de behandeloptie besproken door de behandelaar uit het selumetinib behandelcentrum met patiënt en verzorger(s) en informatiemateriaal gedeeld. Indien patiënt en verzorger(s) positief zijn voor behandeling

wordt de patiënt aangemeld voor overleg in de indicatiecommissie. Bij positief advies wordt in overleg met patiënt en zorgverlener(s) definitief besloten tot start en implementatie van de behandeling. Het is tevens van belang dat op voorhand duidelijk wordt gemaakt dat bij uitblijven van klinisch effect, de behandeling niet voortgezet zal worden.

Afspraken over organisatie van zorg

Kwaliteitscriteria behandelaars en behandelcentra
In Nederland bestaat het landelijk NF1 expertise netwerk, die de landelijke zorg voor NF1 patiënten waarborgt (zie bijlage 2). Dit netwerk bestaat uit en wordt aangestuurd door het NF1 expertise centrum (ErasmusMC). Verder participeren behandelcentra (zie www.nf1-expertise.net) en interventiecentra. Behandelcentra dragen zorg voor de integrale zorg voor NF1 patiënten. Interventiecentra leveren zorg op 1 specifieke manifestatie van NF1 als aanvulling op de zorg in behandelcentra of het expertise centrum. Ook kunnen behandelcentra complexe patiënten zo nodig verwijzen naar het expertisecentrum. Het netwerk heeft een kwaliteitscommissie die jaarlijks de centra evalueert.

Concentratie van zorg
Bij het beschikbaar komen van selumetinib als behandeloptie, zijn in het NF1 expertise netwerk "selumetinib behandelcentra" benoemd, die functioneren als satelliet van het expertisecentrum. Met deze selumetinib behandelcentra zullen afspraken over inkoop gemaakt worden door de zorgverzekeraar. Deze selumetinib behandelcentra moeten aan randvoorwaarden voldoen, die worden getoetst in de reeds bestaande kwaliteitscommissie van het NF1 expertise netwerk.

Randvoorwaarden zijn:
-Het centrum is aangesloten in het NF1 expertise netwerk
-Expertise in het opvolgen van NF1 patiënten (minimaal 50 patiënten in actieve follow-up)
-Spreekuur voor zowel behandeling van pediatrische als volwassen NF1 patiënten, zodat de transitie van NF1 patiënten met selumetinib behandeling is gewaarborgd.
-Beschikbaarheid van een multidisciplinair overleg met radioloog, neuroloog, chirurg (bv. neuro-, plastische chirurg)
-Beschikbaarheid tot specialismes dermatologie, oogheelkunde, cardiologie en radiologie voor het uitvoeren van de vervolgcontroles bij behandeling met selumetinib
-24/7 toegankelijkheid van spoedeisende hulp, waarbij aansturing op afstand door hoofdbehandelaar NF patiënten.
-beschikbaarheid van ziekenhuisapotheek voor uitgifte van selumetinib met ervaring op het gebied van weesgeneesmiddelen.
-actieve deelname aan dataverzameling omtrent follow-up van met selumetinib behandelde patiënten
-deelname aan indicatie commissie voor selumetinib

Het NF1 expertisenetwerk werkt nauw samen met de Neurofibromatosevereniging Nederland (NFVN), de patiëntenvereniging voor en door mensen die direct of indirect met neurofibromatose (NF) te maken hebben.[8]

Internationale samenwerking
Op Europees niveau wordt met verschillende gremia samengewerkt: Het NF1 expertisecentrum is aangesloten bij ERN GENTURIS (European Reference Network for all patients with one of the rare genetic tumour risk syndromes.[5] Tevens is het NF1 expertise centrum aangesloten bij de European NF group en CTF-Europe, waarbij kenniservaring en onderzoek naar NF1 wordt gedeeld. [6,9] Deze laatste twee gremia zijn ook toegankelijk voor leden van de selumetinib behandelcentra.

Afspraken over kennis en inzicht

Onderzoek naar effectiviteit en veiligheid in de praktijk
De uitkomsten van patiënten zullen worden vastgelegd in een register om de effectiviteit en veiligheid in de praktijk te kunnen onderzoeken. De te verzamelen data komen uit de controle momenten van de behandeling in de praktijk (zie tabel 1). Het register zal landelijk worden opgesteld, in samenwerking met de selumetinib behandelcentra, ter waarborging van eenduidige dataverzameling. Op dit moment is er projectmatige financiering om de registratie op te zetten.

Doel
Data verzameling heeft als doel het inzicht te vergroten in het effect van selumetinib op plexiforme neurofibromen bij NF1. Meer specifiek wordt inzicht gekregen in:

i) Bij welke NF1 patiënt met inoperabele PN heeft behandeling het beste effect
ii) Wanneer dient de behandeling optimaal gestart of gestopt te worden
iii) Wat is het mogelijke effect van selumetinib op andere NF1 manifestaties of tumors.

Uitkomsten

I. <u>Primaire behandeleffect:</u> Verandering in omvang van het PN waarop behandeling is gericht
II. <u>Secundaire uitkomsten:</u>
   - Verminderde pijn (o.b.v. NRS meting)
   - Toegenomen kwaliteit van leven, vastgesteld met generieke of NF1 specifieke vragenlijst
   - Verandering van omvang van overige NF1-gerelateerde tumoren in de patiënt

Dataverzameling
Van de behandelde patiënten zal er gestandaardiseerde data worden verzameld met basis patiëntengegevens (leeftijd, geslacht, genetische variant), NF1 manifestaties en hun datum van presentatie, evolutie van de manifestaties (aantal en grootte) op bepaalde intervallen, uitkomsten van beeldvorming en evt. behandelingen. Tevens worden patiënt gerapporteerde uitkomsten verzameld. De selumetinib behandelcentra uit het NF1 zorgnetwerk zullen er zorg voor dragen dat de vooraf afgesproken gegevens van behandelde patiënten worden verzameld en in een register worden vastgelegd. Dataverzameling volgt internationale initiatieven voor uitkomstbepaling bij NF1, zoals REiNS, het EU-PEARL- consortium en eerdere publicaties.[10,11,12]

Analyse
Uitkomstmaten worden beschreven, en beïnvloedende factoren (o.a. tumor grootte, leeftijd patiënt bij behandeling, genetische NF1 variant) op het effect geanalyseerd. Uitkomsten kunnen worden vergeleken tussen behandelde en niet-behandelde NF1 patiënten door gebruik te maken van evt. beschikbare 'natural history cohorts' vanuit (inter)nationale samenwerking.

Rapportage Zorginstituut
Elk jaar rapporteert de indicatiecommissie hun bevindingen aan het Zorginstituut en ZN. In dit rapport komen de volgende onderwerpen aan bod:

- Het aantal patiënten ingediend bij de indicatiecommissie voor behandeling met selumetinib, én het aantal patiënten hiervan met een positief besluit van de commissie
- Het aantal patiënten dat per selumetinib-behandelcentrum wordt behandeld
- Aantal patiënten dat stopte met selumetinib, en de reden voor stopzetting
- Opvallende bevindingen of discussiepunten met betrekking tot:
  - Aanvang van de behandeling

- Dosering, waaronder dosisverlaging of interval verlenging
- Effectiviteit en veiligheid van de behandeling
- Stopcriteria
- Dataverzameling en registratie in het register
- De opgestelde overige afspraken in het weesgeneesmiddelenarrangement

De indicatiecommissie verzendt de rapportage in maart aan de betrokkenen bij dit weesgeneesmiddelenarrangement. Indien wenselijk zal het Zorginstituut een afspraak inplannen met betrokkenen om over de rapportage van gedachten te wisselen.

Referenties

[1] ERN GENTURIS tumour surveillance guideline for individuals with neurofibromatosis type 1. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101818
[2] Leidraad voor de medische begeleiding van kinderen en volwassenen met neurofibromatosis type 1. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/richtlijn?componentid=7864332
[3] European Medicines Agency. European Public Assessment Report selumetinib (Koselugo®) selumetinib (Koselugo®) 2021).
[4] Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch rapport selumetinib (Koselugo®) voor de behandeling van symptomatische, inoperabele plexiforme neurofibromen (PN) bij pediatrische patiënten met neurofibromatose type 1 (NF1) van 3 jaar of ouder. 2024 www.zorginstituutnederland.nl
[5] ERN GENTURIS. www.genturis.eu
[6] European NF group (ENFG) enfg.eu
[7] studieprotocol van de TRAIN studie bij volwassenen met plexiforme neurofibromen en NF1. https://doi.org/10.1093/neuonc/noae144.004
[8] Neurofibromatosevereniging Nederland https://neurofibromatose.nl/
[9] CTF-Europe https://www.ctf.org/europe/
[10] REiNS https://ccrod.cancer.gov/confluence/display/REINS/Home
[11] EU-PEARL- consortium www.eu-pearl.eu
[12] C. Hanemann *et al.* Current status and recommendations for biomarkers and biobanking in neurofibromatosis. Neurology https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.0000000000002932)

Bijlage 1 SmPC Koselugo®

Dosering (volgens SmPC)
De behandeling met Koselugo moet worden gestart door een arts met ervaring in het diagnosticeren en de behandeling van patiënten met NF1-gerelateerde tumoren.
De aanbevolen dosis Koselugo is 25 mg/m 2 lichaamsoppervlak (body surface area, BSA), tweemaal daags oraal (ongeveer elke 12 uur). De dosering wordt individueel vastgesteld op basis van BSA (mg/m2) en afgerond naar de dichtstbijzijnde haalbare dosis van 5 mg of 10 mg (tot een maximale enkele dosis van 50 mg). Koselugo-capsules met verschillende sterktes kunnen worden gecombineerd om de gewenste dosis te bereiken (tabel 1).

De behandeling met Koselugo moet worden voortgezet zolang er een klinisch voordeel wordt waargenomen, of tot progressie van PN of de ontwikkeling van onaanvaardbare toxiciteit. Er zijn beperkte gegevens bij patiënten ouder dan 18, daarom moet voortzetting van de behandeling tijdens de volwassen leeftijd gebaseerd zijn op de voordelen en risico's voor de individuele patiënt naar het oordeel van de arts. Koselugo is echter niet geschikt als behandeling om mee te starten bij volwassenen.

Tabel 1. Aanbevolen dosis op basis van het lichaamsoppervlak

Lichaamsoppervlak (BSA)[a]	Aanbevolen dosis
0,55 – 0,69 m^2	20 mg 's ochtends en 10 mg 's avonds
0,70 – 0,89 m^2	20 mg tweemaal daags
0,90 – 1,09 m^2	25 mg tweemaal daags
1,10 – 1,29 m^2	30 mg tweemaal daags
1,30 – 1,49 m^2	35 mg tweemaal daags
1,50 – 1,69 m^2	40 mg tweemaal daags
1,70 – 1,89 m^2	45 mg tweemaal daags
≥ 1,90 m^2	50 mg tweemaal daags

[a] De aanbevolen dosis voor patiënten met een BSA minder dan 0,55 m^2 is niet vastgesteld.

Gemiste dosis
Als een dosis van Koselugo wordt gemist, mag deze alleen genomen worden als het meer dan 6 uur duurt tot de volgende geplande dosis.

Braken
Bij braken na toediening van Koselugo moet geen extra dosis worden genomen. De patiënt moet doorgaan met de volgende geplande dosis.

Dosisaanpassing
Onderbreking en/of dosisverlaging of permanent stopzetten van selumetinib kan vereist zijn op basis van individuele veiligheid en verdraagbaarheid (zie rubriek 4.4 en 4.8). Aanbevolen dosisverlagingen zijn weergegeven in tabel 2, waarbij het nodig kan zijn de dagelijkse dosis in twee toedieningen van verschillende sterktes op te delen of de behandeling toe te dienen als eenmaaldaagse dosis.

Tabel 2. Aanbevolen dosisverlagingen bij bijwerkingen

Lichaamsoppervlak (BSA)	Initiële dosis Koselugo[a] (mg/tweemaal daags)	Eerste dosisverlaging (mg/dosis)		Tweede dosisverlaging (mg/dosis)[b]	
		Ochtend	Avond	Ochtend	Avond
0,55 – 0,69 m^2	20 mg 's ochtends en 10 mg 's avonds	10	10	10 mg eenmaal daags	
0,70 – 0,89 m^2	20	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m^2	25	25	10	10	10
1,10 – 1,29 m^2	30	25	20	20	10
1,30 – 1,49 m^2	35	25	25	25	10
1,50 – 1,69 m^2	40	30	30	25	20
1,70 – 1,89 m^2	45	35	30	25	20
≥ 1,90 m^2	50	35	35	25	25

a Op basis van BSA, zoals weergegeven in tabel 1.
b Stop de behandeling permanent bij patiënten die Koselugo niet verdragen na twee dosisverlagingen.

Tabel 3. Aanbevolen dosisaanpassingen voor bijwerkingen

CTCAE-graad*	Aanbevolen dosisaanpassing
Graad 1 of 2 (tolereerbaar – kan worden beheerst met ondersteunende zorg)	Continueer de behandeling en monitor zoals klinisch geïndiceerd
Graad 2 (niet tolereerbaar – kan niet worden beheerst met ondersteunende zorg) of **Graad 3**	Onderbreek de behandeling tot toxiciteit graad 0 of 1 is, en verminder met één dosisniveau als de behandeling wordt hervat (zie tabel 2)
Graad 4	Onderbreek de behandeling tot toxiciteit graad 0 of 1 is, en verminder met één dosisniveau als de behandeling wordt hervat (zie tabel 2). Overweeg stopzetting

* Vaak gebruikte terminologiecriteria voor bijwerkingen (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE).

Advies voor dosisaanpassing bij reductie van de linkerventrikelejectiefractie (LVEF)
In gevallen van asymptomatische LVEF-reductie van ≥ 10 procentpunten ten opzichte van de baseline en onder het institutionele laagste niveau van normaal (lower level of normal, LLN), moet de behandeling met selumetinib worden onderbroken totdat dit verdwenen is. Zodra dit verdwenen is dient selumetinib bij het hervatten van de behandeling verminderd te worden met één dosisniveau (zie tabel 2). Bij patiënten die symptomatische LVEF-reductie of een LVEF-reductie graad 3 of 4 ontwikkelen, moet selumetinib worden gestaakt en moet de patiënt onmiddellijk naar de cardioloog worden doorverwezen (zie rubriek 4.4).

Advies voor dosisaanpassing bij oculaire toxiciteit
Behandeling met selumetinib moet worden onderbroken bij patiënten met een diagnose van loslating van het retinale pigmentepitheel (retinal pigment epithelial detachment, RPED) of centrale sereuze retinopathie (CSR) met verminderde gezichtsscherpte, totdat dit verdwenen is. Selumetinib moet verminderd worden met één dosisniveau als de behandeling wordt hervat (zie tabel 2). Bij patiënten met een diagnose van RPED of CSR zonder verminderde gezichtsscherpte, moet oogheelkundige beoordeling elke 3 weken worden uitgevoerd tot het symptoom verdwenen is. Bij patiënten met een diagnose van retinale veneuze occlusie (RVO), moet de behandeling met selumetinib permanent worden stopgezet (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassingen vanwege gelijktijdige toediening met CYP3A4- of CYP2C19-remmers
Gelijktijdig gebruik van sterke tot matige CYP3A4- of CYP2C19-remmers wordt niet aanbevolen en alternatieve stoffen moeten worden overwogen. Als een krachtige of matige CYP3A4- of CYP2C19- remmer gelijktijdig moet worden toegediend, is de aanbevolen dosisverlaging van Koselugo als volgt:

- indien een patiënt nu 25 mg/m2 tweemaal daags neemt, moet de dosis verlaagd worden tot 20 mg/m2 tweemaal daags.
- Indien een patiënt nu 20 mg/m2 tweemaal daags neemt, moet de dosis verlaagd worden tot 15 mg/m2 tweemaal daags (zie tabel 4 en rubriek 4.5).

Tabel 3. Aanbevolen dosis om het tweemaaldaagse dosisniveau van 20 mg/m2 of 15 mg/m2 te bereiken

	20 mg/m^2 tweemaal daags (mg/dosis)		15 mg/m^2 tweemaal daags (mg/dosis)	
Lichaamsoppervlak	**Ochtend**	**Avond**	**Ochtend**	**Avond**
0,55 – 0,69 m^2	10	10	10 mg eenmaal daags	
0,70 – 0,89 m^2	20	10	10	10
0,90 – 1,09 m^2	20	20	20	10
1,10 – 1,29 m^2	25	25	25	10
1,30 – 1,49 m^2	30	25	25	20
1,50 – 1,69 m^2	35	30	25	25
1,70 – 1,89 m^2	35	35	30	25
≥ 1,90 m^2	40	40	30	30

Wijze van toediening
Koselugo is voor oraal gebruik. Het kan met of zonder voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De capsules moeten in hun geheel met water worden doorgeslikt. De capsules mogen niet gekauwd, opgelost of geopend worden, omdat dit de afgifte van de medicatie en de absorptie van selumetinib kan beïnvloeden. Koselugo mag niet worden toegediend aan patiënten die de capsule niet in zijn geheel kunnen of willen doorslikken. Patiënten moeten worden beoordeeld op hun vermogen een capsule door te kunnen slikken vóór het begin van de behandeling. Standaardtechnieken om geneesmiddelen door te slikken zullen naar verwachting voldoende zijn om selumetinib-capsules door te slikken. Voor patiënten die moeite hebben met het doorslikken van de capsule, kan verwijzing naar een geschikte medische zorgverlener zoals een logopedist worden overwogen om geschikte methoden te identificeren die kunnen worden afgestemd op de individuele patiënt. Bij (te) jonge kinderen kan het niet kunnen slikken van capsules van invloed zijn op de behandelkeuze.

Bijlage 2 NF1-expertise netwerk partners (anno 2025)

NF1
EXPERTISENETWERK

Contact met lotgenoten? Ga naar de website van
Neurofibromatose Vereniging Nederland

NFVN
Neurofibromatose Vereniging Nederland

Over deze website
Privacyverklaring

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam

Amphia

ST ANTONIUS
een santeon ziekenhuis

UMC Utrecht
Wilhelmina Kinderziekenhuis

LUMC Leids Universitair Medisch Centrum

Radboudumc

MST Medisch Spectrum Twente
een santeon ziekenhuis

isala

UMCG

Kempenhaeghe

Prinses Máxima Centrum
kinderoncologie

etz

catharina
een santeon ziekenhuis

máxima medisch centrum

Maastricht UMC+