

Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, ≥ 3 bis < 18 Jahre)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 colored squares. The first 15 squares are light blue, the 16th is dark blue, the 17th is medium blue, and the 18th is dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white on the 16th square.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-146

Version: 1.0

Stand: 10.02.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2188

DOI: 10.60584/A25-146

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, ≥ 3 bis < 18 Jahre) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

17.11.2025

Interne Projektnummer

A25-146

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-146>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, ≥ 3 bis < 18 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-146>.

Schlagwörter

Selumetinib, Neurofibrom – plexiformes, Kind – Vorschul-, Kind, Adolescent, Nutzenbewertung

Keywords

Selumetinib, Neurofibroma – Plexiform, Child – Preschool Child, Adolescent, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Charlotte Zeitler
- Anna-Katharina Barnert
- Lars Beckmann
- Stefan Kobza
- Petra Kohlepp
- Claudia Lenkewitz
- Dominik Schierbaum
- Felix Schwarz
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Selumetinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Die Selumetinib-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 indiziert.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selumetinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.11.2025 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.23
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.24
I 6 Literatur	I.25
I Anhang A Suchstrategien.....	I.27
I Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum Endpunkt Volumenänderung.....	I.28
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.29

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selumetinib	I.5
Tabelle 3: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.11
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selumetinib	I.12
Tabelle 5: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.24
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – Non-RCT, deskriptive Darstellung	I.28
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – Non-RCT, deskriptive Darstellung	I.28

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomographie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
REiNS	Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selumetinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 17.11.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib im Vergleich mit Best supportive Care als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selumetinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen	BSC ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Minstdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er für Selumetinib und die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils eine Informationsbeschaffung zu weiteren

Untersuchungen durch. Für Selumetinib identifiziert er dabei die 1-armige Zulassungsstudie SPRINT, sowie die ebenfalls 1-armigen Studien D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE und ESR-17-12847. Außerdem identifiziert er auf der Vergleichsseite 5 Studien zur zum natürlichen Verlauf der Erkrankung von Fisher 2008, Kotch 2023, Nguyen et al. 2012, Nguyen 2013 und Well 2021, für die er die entsprechenden Publikationen vorlegt. Der pU zieht diese Studien als aus seiner Sicht bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens heran.

Auf die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für weitere Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse zu den jeweiligen 1-armigen Studien zu Selumetinib vor. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care legt er lediglich Daten zur jährlichen Wachstumsrate des plexiformen Neurofibroms aus den von ihm identifizierten Publikationen zum natürlichen Krankheitsverlauf vor. Vergleichende Analysen zwischen Selumetinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Ergebnisteil des Dossiers nicht vor. Im Folgenden werden Limitationen der vorgelegten Studien zu Selumetinib sowie der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschrieben und begründet, warum die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist.

Studien zu Selumetinib

Bei der pivotalen Studie SPRINT handelt es sich um eine vom National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program gesponsorte 1-armige Studie mit Selumetinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1.

Bei den 5 weiteren vom pU herangezogenen Studien zu Selumetinib handelt es sich jeweils um 1-armige Studien, bei denen überwiegend Kinder und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 im Alter von 3 bis 18 Jahren eingeschlossen wurden.

Die vom pU berücksichtigten Patientenpopulationen der pivotalen Studie SPRINT, sowie der Studien D1346C00013 und D1346C00011 entsprechen weitgehend dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, wobei aufgrund der Durchführung ausschließlich in den USA und Asien Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bestehen.

Für die Studien D1346C00015, ESR-17-12847 und SPRINKLE ist hingegen unklar, ob bzw. zu welchem Anteil Patientinnen und Patienten außerhalb des zu bewertenden

Anwendungsgebiets in der vom pU jeweils vorgelegten Population enthalten sind (D1346C00015, ESR-17-12847: Einschluss auch von Patientinnen und Patienten möglich, deren plexiforme Neurofibrome keine Symptome bewirken; SPRINKLE: Kinder < 3 Jahre). Darüber hinaus hat die Studie D1346C00015 eine sehr kurze Beobachtungsdauer unterhalb der Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Die Studien D1346C00015 und SPRINKLE bilden aufgrund von Altersbeschränkungen außerdem lediglich eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets ab. Insgesamt sind die Studien D1346C00015, SPRINKLE und ESR-17-12847 daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Auf der Vergleichsseite legt der pU zur Charakterisierung der jährlichen Wachstumsrate der plexiformen Neurofibrome Daten aus 5 Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung vor. Vor dem Hintergrund, dass die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care als unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen oder der Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt wird und keine Volumenreduktion der plexiformen Neurofibrome bewirkt, ist es nachvollziehbar, zu den Wachstumsraten der plexiformen Neurofibrome auf der Vergleichsseite Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf darzustellen. Für weitere Endpunkte wurden auf der Vergleichsseite keine Daten vorgelegt.

Der pU beschreibt, dass in den Studien auf der Vergleichsseite für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Verlauf der Erkrankung positive Wachstumsraten der plexiformen Neurofibrome beobachtet wurden und eine Volumenverringerung nur sehr selten auftrat. Dies ist konsistent mit weiteren Publikationen, aus denen hervorgeht, dass eine spontane Volumenreduktion von plexiformen Neurofibromen zwar grundsätzlich möglich ist, aber insbesondere bei Kindern nur selten auftritt. Auch in mündlichen Anhörungen zum Orphan-Drug-Verfahren von Selumetinib wurde diskutiert, dass eine Spontanremission im natürlichen Krankheitsverlauf in der Regel nicht auftritt. Die vom pU dargestellten Ergebnisse sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die im Folgenden erläutert werden.

Der pU legt zu den Studien lediglich entsprechende Publikationen vor, Studienprotokolle oder Studienberichte hingegen nicht. Daher fehlen im Dossier wichtige Angaben zur Studiendurchführung und insbesondere den Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen, wie beispielsweise Charakteristika der plexiformen Neurofibrome, welche zur Beurteilung der Studienrelevanz notwendig wären. Insgesamt besteht keine hinreichende Vergleichbarkeit zu den Studien mit Selumetinib, bzw. diese lässt sich aufgrund fehlender Informationen nicht ausreichend beurteilen. Aus den vorgelegten Informationen lässt sich nicht ableiten, bei welchem Anteil der jeweiligen Populationen zu Baseline ein symptomatisches und inoperables plexiformes Neurofibrom entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet vorlag. Auch zum Einsatz von Best supportive Care sind in den vorgelegten Publikationen keine ausreichenden Informationen angegeben. Weitere Limitationen ergeben

sich daraus, dass in einigen Studien jeweils nur eine Teilpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebiets analysiert wurde, für die unklar bleibt, ob sich die Ergebnisse auf das gesamte Anwendungsgebiet übertragen lassen und zudem fraglich ist, ob diese Patientinnen und Patienten hinreichend ähnlich gegenüber den Populationen der Studien mit Selumetinib sind.

Unabhängig von den dargestellten Aspekten zu den Studienpopulationen und der damit verbundenen fraglichen Ähnlichkeit und Übertragbarkeit, berichtet der pU aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich Ergebnisse zu den jährlichen Wachstumsraten der plexiformen Neurofibrome. Wie in den folgenden Abschnitten beschrieben, werden Endpunkte, bei denen ausschließlich eine Volumenänderung der plexiformen Neurofibrome betrachtet wird, nicht als patientenrelevant angesehen. Insgesamt ist eine im Rahmen der Nutzenbewertung notwendige Gesamtabwägung unter Einbezug von Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen somit nicht möglich. Somit sind die Studien, bzw. die vom pU bewerteten Teilpopulationen dieser Studien, für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Zusammenfassung

Wie beschrieben, legt der pU im Dossier lediglich deskriptive Darstellungen der Ergebnisse aus den 1-armigen Studien zu Selumetinib vor, Effektschätzungen für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Ergebnisteil des Dossiers nicht vor. Für die Vergleichsseite stellt der pU lediglich von ihm extrahierte jährliche Wachstumsraten der plexiformen Neurofibrome dar, welche der Einordnung der Effekte von Selumetinib dienen.

Insgesamt liegt somit keine vergleichende Evidenz vor, die für die Nutzenbewertung von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten in den vom pU vorgelegten Publikationen zur Charakterisierung des natürlichen Krankheitsverlaufs. Dies betrifft insbesondere die fragliche Ähnlichkeit zwischen den Studien auf der Selumetinib- gegenüber der Vergleichsseite, den Einschluss von Patientinnen und Patienten außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets, fehlende Angaben zur Umsetzung von Best supportive Care in den Studien auf Vergleichsseite, sowie die dargestellten Übertragbarkeitsaspekte und fehlende Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.

Anmerkungen zum Endpunkt Volumenänderung

In der vorliegenden Indikation weisen die Patientinnen und Patienten Symptomatik aufgrund ihrer plexiformen Neurofibrome auf. Selumetinib stellt aufgrund seines Wirkmechanismus eine krankheitsmodifizierende Therapie dar. Eine Reduktion der Tumorgröße kann potenziell zur Linderung der Symptomatik führen. Wie bereits beschrieben, kommt es im natürlichen

Verlauf der Erkrankung bei Kindern nur selten zu einer spontanen Volumenreduktion, ein krankheitsmodifizierendes Arzneimittel war bisher nicht verfügbar.

Der Endpunkt Volumenänderung ist jedoch in der vorgelegten Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Zur Erhebung des Endpunkts Volumenänderung in den Studien zu Selumetinib erfolgte eine volumetrische Magnetresonanztomographie(MRT)-Analyse des von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt als Zielläsion ausgewählten plexiformen Neurofibroms. Die Zielläsion war definiert als das klinisch relevanteste, für eine volumetrische MRT-Analyse geeignete plexiforme Neurofibrom. Die Bewertung erfolgte gemäß den Kriterien der Arbeitsgruppe Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REINS). Diese empfehlen als Responsekriterium für die Beurteilung des Therapieansprechens und der Krankheitsprogression eine Volumenreduktion bzw. -zunahme um 20 %, da dies als geeigneter Schwellenwert für das reproduzierbare Erfassen kleiner Volumenveränderungen angesehen wird. Dementsprechend wurde in den Studien zu Selumetinib unter anderem der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Volumenreduktion der Zielläsion um ≥ 20 % erhoben.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse zum Endpunkt Volumenänderung sind einige Unsicherheiten zu berücksichtigen. Eine volumetrische MRT-Analyse ist zwar grundsätzlich zur Bestimmung der Volumenänderung plexiformer Neurofibrome geeignet, es bestehen jedoch Unsicherheiten, inwiefern eine genaue und reproduzierbare volumetrische Messung bei allen ausgewählten Zielläsionen ausreichend umsetzbar ist, um auch Volumenveränderungen im niedrigen Prozentbereich abbilden zu können. Darüber hinaus können bei den Patientinnen und Patienten neben den analysierten Läsionen gegebenenfalls weitere klinisch relevante plexiforme Neurofibrome vorliegen, die in den vorgelegten Analysen nicht erfasst werden.

Ungeachtet der beschriebenen Unsicherheiten wird der Endpunkt Volumenänderung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Dies wird im Folgenden beschrieben.

Patientenrelevanz des Endpunkts Volumenänderung

Je nach Größe und Lokalisation können plexiforme Neurofibrome eine sehr individuelle, zum Teil schwerwiegende Symptomatik hervorrufen, wie beispielsweise Schmerzen, motorische Einschränkungen, Funktionsbeeinträchtigungen verschiedener innerer Organe und Entstellungen. Daher ist nachvollziehbar, dass durch eine Volumenreduktion der plexiformen Neurofibrome eine spürbare Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden kann.

Wie groß die Volumenreduktion sein muss, um eine solche spürbare Verbesserung hervorzurufen, ist jedoch für jede Patientin oder jeden Patienten individuell und hängt

insbesondere von der Größe und Lokalisation der plexiformen Neurofibrome ab. Allein auf Basis einer prozentualen Veränderung ist somit keine Aussage über die Auswirkungen der Volumenreduktion auf Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität einzelner Patientinnen und Patienten möglich.

Für die Nutzenbewertung wären demnach Daten entscheidend aus denen hervorgeht, was eine beobachtete Volumenreduktion tatsächlich für die Patientinnen und Patienten bedeutet. In der vorliegenden Situation, in der im natürlichen Krankheitsverlauf nur sehr selten eine spontane Volumenreduktion auftritt, können Daten zum Endpunkt Volumenänderung aus 1-armigen Studien somit nur berücksichtigt werden, wenn eine Volumenreduktion mit einer relevanten Verbesserung der Symptomatik und / oder Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument, einhergeht. Dies ließe sich erreichen, wenn in der Auswertung Volumenreduktionen an eine Erhebung der Symptomatik und / oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gekoppelt sind. Im Dossier des pU finden sich Ergebnisse zu zahlreichen patientenberichteten Endpunkten dieser Kategorien. Denkbar wäre daher beispielsweise eine Auswertung als Endpunkt, in welchen für eine Patientin oder einen Patienten neben einer Volumenreduktion der Zielläsion außerdem geeignete patientenberichtete Endpunkte eingehen, welche Aussagen über mögliche mit der Volumenreduktion einhergehende Verbesserungen der Symptomatik und / oder der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten ermöglichen. Zu berücksichtigen ist dabei ein geeigneter Zeitpunkt, zu dem sowohl Erhebungen der Volumenänderung, als auch der Symptomatik bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen und die Mindeststudiendauer von 24 Wochen berücksichtigt ist. Eine derartige Operationalisierung war in den vorgelegten Studien aber nicht geplant.

Darüber hinaus wären für eine Gesamtabwägung auch geeignete Daten zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen notwendig.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib.

Tabelle 3: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2021 und der Neubewertung nach Ablauf der Befristung 2023 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Selumetinib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib im Vergleich mit Best supportive Care als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selumetinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen	BSC ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Selumetinib (Stand zum 22.09.2025)
- bibliografische Recherche zu Selumetinib (letzte Suche am 22.09.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Selumetinib (letzte Suche am 22.09.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Selumetinib (letzte Suche am 22.09.2025)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.09.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.09.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 22.09.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Selumetinib (letzte Suche am 26.11.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er für Selumetinib und die zweckmäßige Vergleichstherapie jeweils eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch. Für Selumetinib identifiziert er dabei die 1-armige Zulassungsstudie SPRINT [2], sowie die ebenfalls 1-armigen Studien D1346C00013 [3], D1346C00011 [4], D1346C00015 [5], SPRINKLE [6] und ESR-17-12847 [7]. Außerdem identifiziert er auf der Vergleichsseite 5 Studien zum natürlichen Verlauf der Erkrankung von Fisher 2008 [8], Kotch 2023 [9], Nguyen 2012 [10], Nguyen 2013 [11] und Well 2021 [12], für die er die entsprechenden Publikationen vorlegt. Der pU zieht diese Studien als aus seiner Sicht bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens heran.

Auf die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für weitere Untersuchungen wurde verzichtet, da die vom pU vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet sind. Dies wird im Folgenden erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Der pU legt in seinem Dossier die Ergebnisse zu den jeweiligen 1-armigen Studien zu Selumetinib vor. Für die zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care legt er lediglich Daten zur jährlichen Wachstumsrate des plexiformen Neurofibroms aus den von ihm identifizierten Publikationen zum natürlichen Krankheitsverlauf vor. Vergleichende Analysen zwischen Selumetinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Ergebnisteil des Dossiers nicht vor.

Studien zu Selumetinib

Studie SPRINT

Bei der pivotalen Studie SPRINT handelt es sich um eine vom National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program gesponsorte 1-armige Studie mit Selumetinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 bis 18 Jahren mit inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1.

Die Studie gliedert sich in eine Phase I zur Dosisfindung und eine daran anschließende Phase II zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib. Die Phase II unterteilt sich wiederum in 2 Strata: Stratum 1 umfasst eine Patientenpopulation mit symptomatischen plexiformen Neurofibromen. Bei der Population des Stratum 2 lagen plexiforme Neurofibrome vor, die keine signifikante Symptomatik verursachen, sondern lediglich das Potenzial hierzu besitzen. Für die Nutzenbewertung legt der pU Daten zum Stratum 1 der Phase II vor. Aus den in Modul 4 A dargestellten Patientencharakteristika geht hervor, dass dieses Stratum ausschließlich Patientinnen und Patienten ≥ 3 Jahren entsprechend dem zu bewertenden Anwendungsgebiets enthält.

Insgesamt wurden in Stratum 1 der Phase II 50 Patientinnen und Patienten in 4 Studienzentren in den USA eingeschlossen. Es war eine Nachbeobachtung von 7 Jahren ab Behandlungsbeginn, oder 5 Jahre nach Abbruch der Studienmedikation geplant, je nachdem was länger dauert. Zum Zeitpunkt des in Modul 4 A dargestellten Datenschnitts vom 31.03.2021 betrug die mediane Beobachtungsdauer 41,4 Monate (eigene Berechnung).

Die Behandlung erfolgte weitgehend gemäß der Fachinformation von Selumetinib [13]. Primärer Endpunkt der Studie SPRINT in Stratum 1 der Phase II war die objektive Ansprechrates. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Studien D1346C00013, D1346C00011, D1346C00015, SPRINKLE und ESR-17-12847

Bei den 5 weiteren vom pU herangezogenen Studien zu Selumetinib handelt es sich jeweils um 1-armige Studien, bei denen überwiegend Kinder und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 im Alter von 3 bis 18

Jahren eingeschlossen wurden. Die Studien D1346C00011 und ESR-17-12847 umfassen außerdem Erwachsenenkohorten, welche jedoch nicht Teil der vorliegenden Fragestellung sind und vom pU daher nicht vorgelegt wurden. In den Studien D1346C00015 und SPRINKLE wurde jeweils nur eine Teilpopulation der Kinder und Jugendlichen betrachtet (D1346C00015: Jugendliche im Alter von 12 bis 18 Jahren; SPRINKLE: Kinder im Alter von 1 bis 7 Jahren), womit das zu bewertende Anwendungsgebiet nicht vollständig abgebildet ist. Für die Population der Studie SPRINKLE ist dabei unklar, wie viele Patientinnen und Patienten unter 3 Jahren außerhalb des Anwendungsgebiets eingeschlossen wurden.

An den Studien D1346C00011, D1346C00015 und ESR-17-12847 konnten gemäß des jeweiligen Studienprotokolls auch Patientinnen und Patienten teilnehmen, deren plexiforme Neurofibrome keine signifikante Symptomatik verursachen, sondern lediglich das Potenzial hierzu besitzen. Für die Studie D1346C00011 geht jedoch aus den Studienunterlagen hervor, dass alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn symptomatische plexiforme Neurofibrome aufwiesen. Ob dies auch auf die Populationen der Studien D1346C00015 und ESR-17-12847 zutrifft, geht aus den vorliegenden Angaben jedoch nicht hervor.

Insgesamt berücksichtigt der pU in den von ihm vorgelegten Analysen 118 Patientinnen und Patienten aus diesen 5 Studien, von denen 3 jeweils ausschließlich in einem Land (D1346C00013: Japan; D1346C00011: China; ESR-17-12847: Korea) durchgeführt wurden. Die einzelnen Populationen umfassen zwischen 12 (Studie D1346C00013) und 36 (Studie SPRINKLE) Patientinnen und Patienten.

In den Studien war eine Beobachtung für 2 Jahre oder länger geplant, mit Ausnahme der Studie D1346C00015, in welcher die geplante Beobachtungsdauer unterhalb der für die Nutzenbewertung relevanten Mindestdauer von 24 Wochen lag.

Die Behandlung mit Selumetinib erfolgte in den Studien weitgehend gemäß der Fachinformation [13]. Die Patientinnen und Patienten der Studie SPRINKLE erhielten jedoch abweichend von der Fachinformation Selumetinib für mindestens 3 Monate als Granulat anstelle der üblicherweise eingesetzten Hartkapseln, da im Rahmen dieser Studie das Dosierungsschema, sowie Pharmakokinetik und Sicherheit für diese Arzneiform bestimmt werden sollte. Aus den Studienunterlagen geht jedoch hervor, dass für das Granulat das gleiche Dosierungsschema gilt wie für die Hartkapseln. Des Weiteren waren die Patientinnen und Patienten der Studie ESR-17-12847 zur Dosisfindung von Selumetinib in verschiedene Kohorten aufgeteilt. Ein Teil der Patientinnen und Patienten erhielt Selumetinib daher in einer von der Fachinformation abweichenden Dosierung. In Modul 4 A wurden jedoch ausschließlich Daten der gemäß Fachinformation behandelten Kohorte dargestellt.

Primäre Endpunkte in diesen Studien waren Endpunkte der Kategorien Nebenwirkungen und / oder Pharmakokinetik. Weitere Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. In der Studie D1346C00015 wurden zwar Schadensendpunkte, jedoch keine Wirksamkeitsendpunkte erhoben.

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Auf der Vergleichsseite legt der pU zur Charakterisierung der jährlichen Wachstumsrate der plexiformen Neurofibrome Daten aus 1 prospektiven (Fisher 2008) sowie 4 retrospektiven 1-armigen Studien (Kotch 2023, Nguyen 2012, Nguyen 2013, Well 2021) zum natürlichen Verlauf der Erkrankung vor. Vor dem Hintergrund, dass die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Best supportive Care als unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen oder der Verbesserung der Lebensqualität eingesetzt wird und keine Volumenreduktion der plexiformen Neurofibrome bewirkt, ist es nachvollziehbar, zu den Wachstumsraten der plexiformen Neurofibrome auf der Vergleichsseite Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf darzustellen. Für weitere Endpunkte wurden auf der Vergleichsseite keine Daten vorgelegt.

Der pU zieht die Ergebnisse zur Spanne der jährlichen Wachstumsraten der plexiformen Neurofibrome von $-13,4\%$ bis $+90,0\%$ über alle Studien zur Einordnung der Effekte von Selumetinib heran. Er beschreibt, dass in den Studien auf der Vergleichsseite für einen Großteil der Patientinnen und Patienten im Verlauf der Erkrankung positive Wachstumsraten der plexiformen Neurofibrome beobachtet wurden und eine Volumenverringering nur sehr selten auftrat.

Dies ist konsistent mit weiteren Publikationen, aus denen hervorgeht, dass im natürlichen Krankheitsverlauf eine spontane Volumenreduktion von plexiformen Neurofibromen zwar grundsätzlich möglich ist, aber insbesondere bei Kindern nur selten auftritt [14,15]. Auch in den beiden mündlichen Anhörungen zum Orphan-Drug-Verfahren von Selumetinib wurde diskutiert, dass eine Spontanremission im natürlichen Krankheitsverlauf in der Regel nicht auftritt [16,17]. Die vom pU dargestellten Ergebnisse sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die im Folgenden erläutert werden.

Die Angaben zu den Studien zum natürlichen Krankheitsverlauf in Modul 4 A basieren auf Publikationen, Studienprotokolle oder Studienberichte legt der pU nicht vor. Es konnten sowohl Kinder als auch Erwachsene mit Neurofibromatose Typ 1 eingeschlossen werden, mit Ausnahme der Studie von Kotch 2023. In dieser Studie wurde der Einfluss der Pubertät auf das Wachstum von plexiformen Neurofibromen bei Kindern in 3 Kohorten (9-Jährige, 11-Jährige und Kinder in der Pubertät) analysiert. Für die übrigen Studien lagen entweder patientenindividuelle Daten oder Analysen für die Subgruppe der Kinder und Jugendlichen

vor, sodass der pU die Ergebnisse zur jährlichen Wachstumsrate der plexiformen Neurofibrome in Modul 4 A für die Altersklasse gemäß dem vorliegenden Anwendungsgebiet dargestellt hat.

Zu Baseline mussten die Patientinnen und Patienten in einigen Studien (Fisher 2008, Kotch 2023, Nguyen 2013) ein plexiformes Neurofibrom aufweisen. In den Studien Nguyen 2012 und Well 2021 wurde sich hingegen nicht auf den Einschluss von Patientinnen und Patienten mit plexiformen Neurofibromen beschränkt. Der pU gibt in Modul 4 A an, ausschließlich Patientinnen und Patienten mit plexiformen Neurofibromen betrachtet zu haben, da in den Publikationen zu den Studien entsprechende Auswertungen oder patientenindividuelle Daten dargestellt waren. Aus den Publikationen zu den Studien geht aber hervor, dass ein Einschluss überwiegend unabhängig von der Symptomatik und der Operabilität der plexiformen Neurofibrome möglich war, bzw. es liegen keine ausreichenden Informationen zu entsprechenden Kriterien vor. Ausnahmen bestehen in den Studien von Fisher 2008 und Nguyen 2013. Bei der Studie von Fisher 2008 ist zwar anzunehmen, dass ausschließlich symptomatische plexiforme Neurofibrome betrachtet wurden, da Patientinnen und Patienten mit kleinen plexiformen Neurofibromen ohne funktionelle Beeinträchtigung oder Schmerzen von der Studie ausgeschlossen waren. Es wurden jedoch lediglich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen basierend auf in der Studie definierten Kriterien ein hohes Risiko für eine Progression der plexiformen Neurofibrome bestand. Es handelt sich also um eine spezifische Population innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets, bei der unklar bleibt, ob sich die Ergebnisse auf das gesamte Anwendungsgebiet übertragen lassen und es zudem fraglich ist, ob diese Patientinnen und Patienten hinreichend ähnlich gegenüber den Populationen der Studien mit Selumetinib sind. Ähnliche Unsicherheiten bestehen ebenfalls für die Studie von Nguyen 2013, da ausschließlich Patientinnen und Patienten mit postoperativen Neurofibromen eingeschlossen wurden. Insgesamt lässt sich für die Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aus den vom pU vorgelegten Informationen nicht ableiten, bei welchem Anteil der jeweiligen Populationen zu Baseline ein symptomatisches und inoperables plexiformes Neurofibrom entsprechend dem vorliegenden Anwendungsgebiet vorlag.

Insgesamt wurden 181 Patientinnen und Patienten in die Studien bzw. die für die Nutzenbewertung vorgelegten Teilpopulationen eingeschlossen. Die einzelnen Populationen umfassen zwischen 8 (Studie von Well 2008) und 115 (Studie von Nguyen 2012) Patientinnen und Patienten. Die Beobachtung erfolgte jeweils über einen Zeitraum von mehr als 1 Jahr. Die Studien wurden in den USA (Fisher 2008, Kotch 2023) und in Deutschland (Nguyen 2012, Nguyen 2013, Well 2021) durchgeführt. Eine Besonderheit besteht dabei darin, dass die Studien von Nguyen 2012, Nguyen 2013 und Well 2021 an demselben Universitätsklinikum in sich überlappenden Zeiträumen durchgeführt wurden. Die Patientinnen und Patienten wurden zwar nach unterschiedlichen Kriterien rekrutiert, aus den vorliegenden Publikationen

geht jedoch nicht hervor, ob einzelne Patientinnen und Patienten gegebenenfalls in mehreren Studien analysiert wurden.

Im Dossier des pU, sowie den vorgelegten Publikationen zu den Studien finden sich keine genauen Angaben zur Versorgung der Patientinnen und Patienten, anhand derer die Umsetzung einer Best supportive Care gemäß Vorgaben des G-BA überprüft werden könnte. Zumindest in den Studien von Nguyen 2012, Nguyen 2013 und Well 2021 ist jedoch aufgrund der Studiendurchführung in Deutschland davon auszugehen, dass die Behandlung überwiegend gemäß dem deutschen Versorgungskontext erfolgte.

In den Studien wurden jeweils Endpunkte zur Wachstumsrate der plexiformen Neurofibrome erhoben. Weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden nicht erhoben.

Vorgelegte Evidenz nicht geeignet

Wie beschrieben, legt der pU in seinem Dossier keine vergleichenden Analysen für Selumetinib und die zweckmäßige Vergleichstherapie vor. Dies begründet er damit, dass ein im vorangegangenen Orphan-Drug-Verfahren vorgelegter Vergleich mittels Propensity-Score-Verfahren für die Nutzenbewertung aufgrund von Unterschieden in der Studienpopulation nicht akzeptiert wurde [18]. Darüber hinaus beschreibt der pU, für die vorliegende Nutzenbewertung einen neuen adjustierten Vergleich gegenüber einem externen Kontrollarm mittels Propensity-Score-Modell geplant zu haben. Aufgrund deutlicher Heterogenität zwischen den Patientenpopulationen und einem hohen Anteil fehlender Werte in relevanten Confoundern konnte jedoch nur eine unzureichende Überlappung erreicht werden. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. Im Folgenden werden Limitationen der vorgelegten Studien zu Selumetinib sowie der Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beschrieben und begründet, warum die Vergleichbarkeit eingeschränkt ist.

Studien zu Selumetinib

Die Patientenpopulationen der Studien SPRINT (Phase II Stratum 1), D1346C00013 und D1346C00011 entsprechen weitgehend dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, wobei aufgrund der Durchführung ausschließlich in den USA und Asien Unsicherheiten bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext bestehen.

Für die Studien D1346C00015, ESR-17-12847 und SPRINKLE ist hingegen wie beschrieben unklar, ob bzw. zu welchem Anteil Patientinnen und Patienten außerhalb des zu bewertenden Anwendungsgebiets eingeschlossen wurden. Darüber hinaus hat die Studie D1346C00015 eine sehr kurze Beobachtungsdauer unterhalb der Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Die Studien D1346C00015 und SPRINKLE bilden aufgrund der Altersbeschränkungen außerdem lediglich eine Teilpopulation des Anwendungsgebiets ab. Insgesamt sind die Studien D1346C00015, SPRINKLE und ESR-17-12847 daher für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da zu den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine Studienprotokolle oder Studienberichte vorliegen, fehlen im Dossier wichtige Angaben zur Studiendurchführung und insbesondere den Baseline-Charakteristika der Studienpopulationen, wie beispielsweise Charakteristika der plexiformen Neurofibrome, welche zur Beurteilung der Studienrelevanz notwendig wären. Insgesamt besteht keine hinreichende Vergleichbarkeit zu den Studien mit Selumetinib, bzw. diese lässt sich aufgrund fehlender Informationen nicht ausreichend beurteilen. Weitere Limitationen ergeben sich daraus, dass in einigen Studien jeweils nur eine Teilpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebiets analysiert wurde, sowie fehlenden Informationen zum Einsatz von Best supportive Care.

Unabhängig von den dargestellten Aspekten zu den Studienpopulationen und der damit verbundenen fraglichen Ähnlichkeit und Übertragbarkeit, berichtet der pU aus den Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie lediglich Ergebnisse zu den jährlichen Wachstumsraten der plexiformen Neurofibrome. Wie in den folgenden Abschnitten beschrieben, werden Endpunkte, bei denen ausschließlich eine Volumenänderung der plexiformen Neurofibrome betrachtet wird, nicht als patientenrelevant angesehen. Insgesamt ist eine im Rahmen der Nutzenbewertung notwendige Gesamtabwägung unter Einbezug von Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen somit nicht möglich. Somit sind die Studien, bzw. die vom pU bewerteten Teilpopulationen dieser Studien, für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Zusammenfassung

Wie beschrieben, legt der pU im Dossier lediglich deskriptive Darstellungen der Ergebnisse aus den 1-armigen Studien zu Selumetinib vor, Effektschätzungen für einen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen im Ergebnisteil des Dossiers nicht vor. Für die Vergleichsseite stellt der pU lediglich von ihm extrahierte jährliche Wachstumsraten der plexiformen Neurofibrome dar, welche der Einordnung der Effekte von Selumetinib dienen.

Insgesamt liegt somit keine vergleichende Evidenz vor, die für die Nutzenbewertung von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet ist. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten in den vom pU vorgelegten Publikationen zur Charakterisierung des natürlichen Krankheitsverlaufs. Dies betrifft insbesondere die fragliche Ähnlichkeit zwischen den Studien auf der Selumetinib- gegenüber der Vergleichsseite, den Einschluss von Patientinnen und Patienten außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets, fehlende Angaben zur Umsetzung von Best supportive Care in den Studien auf Vergleichsseite, sowie die dargestellten Übertragbarkeitsaspekte und fehlende Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.

Anmerkungen zum Endpunkt Volumenänderung

In der vorliegenden Indikation weisen die Patientinnen und Patienten Symptomatik aufgrund ihrer plexiformen Neurofibrome auf. Selumetinib stellt aufgrund seines Wirkmechanismus eine krankheitsmodifizierende Therapie dar. Eine Reduktion der Tumorgroße kann potenziell zur Linderung der Symptomatik führen. Wie bereits beschrieben, kommt es im natürlichen Verlauf der Erkrankung bei Kindern nur selten zu einer spontanen Volumenreduktion, ein krankheitsmodifizierendes Arzneimittel war bisher nicht verfügbar.

Der Endpunkt Volumenänderung ist jedoch in der vorgelegten Operationalisierung nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Dies wird im Folgenden erläutert.

Zur Erhebung des Endpunkts Volumenänderung in den Studien zu Selumetinib (Studien mit Ergebnissen zu diesem Endpunkt: SPRINT, D1346C00013, D1346C00011, ESR-17-12847) erfolgte eine volumetrische Magnetresonanztomographie(MRT)-Analyse des von der Prüffärztin oder dem Prüfarzt als Zielläsion ausgewählten plexiformen Neurofibroms. Die Zielläsion war definiert als das klinisch relevanteste, für eine volumetrische MRT-Analyse geeignete plexiforme Neurofibrom. Die Bewertung erfolgte gemäß den Kriterien der Arbeitsgruppe Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS). Diese empfehlen als Responsekriterium für die Beurteilung des Therapieansprechens und der Krankheitsprogression eine Volumenreduktion bzw. -zunahme um 20 %, da dies als geeigneter Schwellenwert für das reproduzierbare Erfassen kleiner Volumenveränderungen angesehen wird [19]. Dementsprechend wurde in den Studien zu Selumetinib der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Volumenreduktion der Zielläsion um ≥ 20 % erhoben. In einigen Studien, darunter die Zulassungsstudie SPRINT, wurden außerdem Volumenreduktionen um 40 %, 60 % und 80 %, sowie die prozentuale Volumenreduktion gegenüber Baseline im Studienverlauf ausgewertet.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse zum Endpunkt Volumenänderung sind einige Unsicherheiten zu berücksichtigen. Wie von der REiNS-Gruppe beschrieben, ist eine volumetrische MRT-Analyse grundsätzlich zur Bestimmung der Volumenänderung plexiformer Neurofibrome geeignet [19]. Es handelt sich bei plexiformen Neurofibromen jedoch häufig um sehr komplexe und diffuse Strukturen, die im MRT zum Teil schwierig vom umliegenden Gewebe abzugrenzen sind, und bei denen es durch externe Faktoren zu natürlich auftretenden Volumenschwankungen kommen kann [16,17,19]. Dadurch bestehen Unsicherheiten, inwiefern eine genaue und reproduzierbare volumetrische Messung bei allen ausgewählten Zielläsionen ausreichend umsetzbar ist, um auch Volumenveränderungen im niedrigen Prozentbereich abbilden zu können. Darüber hinaus können bei den Patientinnen und Patienten neben den analysierten Läsionen gegebenenfalls weitere klinisch relevante plexiforme Neurofibrome vorliegen, die in den vorgelegten Analysen nicht erfasst werden.

Ungeachtet der beschriebenen Unsicherheiten wird der Endpunkt Volumenänderung in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Dies wird im Folgenden beschrieben.

Patientenrelevanz des Endpunkts Volumenänderung

Je nach Größe und Lokalisation können plexiforme Neurofibrome eine sehr individuelle Symptomatik hervorrufen. Häufige, zum Teil schwerwiegende Symptome können beispielsweise Schmerzen, motorische Einschränkungen und Funktionsbeeinträchtigungen verschiedener innerer Organe sein. Läsionen im sichtbaren Bereich können darüber hinaus deutliche Entstellungen verursachen. Dies kann relevante Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten haben, beispielsweise in Form von psychischen Belastungen und Einschränkungen im Alltag. Zudem ist zu beachten, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet, insbesondere bei jüngeren Kindern, mit einem weiteren Wachstum und somit einer weiteren Zunahme der beschriebenen Beeinträchtigungen zu rechnen ist [20]. Insgesamt ist daher nachvollziehbar, dass durch eine Volumenreduktion der plexiformen Neurofibrome eine spürbare Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden kann.

Wie groß die Volumenreduktion sein muss, um eine solche spürbare Verbesserung hervorzurufen, ist jedoch für jede Patientin oder jeden Patienten individuell und hängt insbesondere von der Größe und Lokalisation der plexiformen Neurofibrome ab. Allein auf Basis einer prozentualen Veränderung ist somit keine Aussage über die Auswirkungen der Volumenreduktion auf Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität einzelner Patientinnen und Patienten möglich. Lediglich bei einer vollständigen Rückbildung des plexiformen Neurofibroms könnte mit Sicherheit von einer patientenrelevanten Verbesserung der damit assoziierten Symptomatik ausgegangen werden. Aus Modul 4 A geht aber hervor, dass keiner der Patientinnen und Patienten, für die entsprechende Auswertungen vorgelegt wurden, eine Volumenreduktion um $\geq 80\%$ erreicht hat.

Im Dossier des pU werden unter anderem Ergebnisse zu Endpunktoperationalisierungen mit der Responseschwelle von 20 % gemäß den REiNS-Kriterien dargestellt. Dieses Kriterium wurde lediglich aus Gründen der Reproduzierbarkeit der Messergebnisse ausgewählt [19], die Patientenrelevanz einer Volumenänderung wurde dabei nicht berücksichtigt. Vielmehr weist die REiNS-Gruppe darauf hin, dass eine Korrelation zwischen einem Ansprechen in der Bildgebung und einer klinischen Verbesserung nicht nachgewiesen ist, und empfiehlt daher für die Durchführung klinischer Studien die Erhebung weiterer Endpunkte, wie beispielsweise patientenberichteter Endpunkte [19].

Für die Nutzenbewertung wären demnach Daten entscheidend, aus denen hervorgeht, was eine beobachtete Volumenreduktion tatsächlich für die Patientinnen und Patienten bedeutet.

In der vorliegenden Situation, in der im natürlichen Krankheitsverlauf nur sehr selten eine spontane Volumenreduktion auftritt, können Daten zum Endpunkt Volumenänderung aus 1-armigen Studien somit nur berücksichtigt werden, wenn eine Volumenreduktion mit einer relevanten Verbesserung der Symptomatik und / oder Lebensqualität, gemessen mit einem validierten Instrument, einhergeht. Dies ließe sich erreichen, wenn in der Auswertung Volumenreduktionen an eine Erhebung der Symptomatik und / oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gekoppelt sind. Im Dossier des pU finden sich Ergebnisse zu zahlreichen patientenberichteten Endpunkten dieser Kategorien. Denkbar wäre daher beispielsweise eine Auswertung als Endpunkt, in welchen für eine Patientin oder einen Patienten neben einer Volumenreduktion der Zielläsion außerdem geeignete patientenberichtete Endpunkte eingehen, welche Aussagen über mögliche mit der Volumenreduktion einhergehende Verbesserungen der Symptomatik und / oder der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten ermöglichen. Zu berücksichtigen ist dabei ein geeigneter Zeitpunkt, zu dem sowohl Erhebungen der Volumenänderung, als auch der Symptomatik bzw. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen und die Mindeststudiendauer von 24 Wochen berücksichtigt ist. Eine derartige Operationalisierung war in den vorgelegten Studien aber nicht geplant.

Darüber hinaus wären für eine Gesamtabwägung auch geeignete Daten zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen notwendig.

Ergebnisse zum Endpunkt Volumenänderung unter Selumetinib sind in I Anhang B ergänzend dargestellt.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich somit kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2021 und der Neubewertung nach Ablauf der Befristung 2023 ab. Dort hatte der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Selumetinib festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gross AM, Wolters PL, Dombi E et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2020; 382(15): 1430-1442. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912735>.
3. Suenobu S, Terashima K, Akiyama M et al. Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas: An open-label, phase I study. *Neurooncol Adv* 2023; 5(1): vdad054. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdad054>.
4. Wang Z, Zhang X, Li C 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. *Clin Transl Med* 2024; 14(3): e1589. <https://doi.org/10.1002/ctm2.1589>.
5. Viskochil D, Wysocki M, Learoyd M 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. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdae036>.
6. AstraZeneca. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years With NF1-related Symptomatic, Inoperable PN (SPRINKLE) [online]. 2025 [Zugriff: 10.12.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05309668>.
7. Kim H, Yoon HM, Kim EK et al. Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. *Neuro Oncol* 2024; 26(12): 2352-2363. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae121>.
8. Fisher MJ, Basu S, Dombi E et al. The role of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in predicting plexiform neurofibroma progression. *J Neurooncol* 2008; 87(2): 165-171. <https://doi.org/10.1007/s11060-007-9501-5>.
9. Kotch C, Dombi E, Shah AC et al. Retrospective Cohort Analysis of the Impact of Puberty on Plexiform Neurofibroma Growth in Patients with Neurofibromatosis Type 1. *J Pediatr* 2023; 260: 113513. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113513>.
10. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 75. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-75>.

11. Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genet Med* 2013; 15(9): 691-697. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.30>.
12. Well L, Dobel K, Kluwe L et al. Genotype-phenotype correlation in neurofibromatosis type-1: NF1 whole gene deletions lead to high tumor-burden and increased tumor-growth. *PLoS Genet* 2021; 17(5): e1009517. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1009517>.
13. AstraZeneca. Koselugo 10 mg / 25 mg Hartkapseln [online]. 10.2025 [Zugriff: 02.01.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol* 2020; 22(9): 1368-1378. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa053>.
15. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol* 2022; 24(11): 1827-1844. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noac146>.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Selumetinib [online]. 2021 [Zugriff: 12.01.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-726/2021-12-21_Wortprotokoll_Selumetinib_D-714.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Selumetinib (D-959) [online]. 2023 [Zugriff: 12.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-964/2023-11-06_Wortprotokoll_Selumetinib_D-959.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Selumetinib; Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO [online]. 2021 [Zugriff: 16.01.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-714.pdf.
19. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology* 2013; 81(21 Suppl 1): S33-40. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435744.57038.af>.
20. Dombi E, Solomon J, Gillespie AJ et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology* 2007; 68(9): 643-647. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000250332.89420.e6>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Selumetinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ConditionSearch](Neurofibromatosis OR Plexiform Neurofibroma) AND AREA[BasicSearch](selumetinib OR AZD-6244 OR ARRY-142886)

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(selumetinib* OR AZD6244 OR "AZD 6244" OR ARRY142886 OR "ARRY 142886") AND (Neurofibroma* OR Recklinghausen* OR NF1 OR "NF 1" OR NF-1)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
selumetinib, AZD6244, AZD-6244, ARRY142886, ARRY-142886 [Contain any of these terms]

I Anhang B Ergänzende Darstellung von Ergebnissen zum Endpunkt Volumenänderung

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, stetig) – Non-RCT, deskriptive Darstellung

Endpunktkategorie	Selumetinib		
Endpunkt Studie	N ^a	Volumen zu Studienbeginn in ml MW (SD)	prozentuale Veränderung zum Zeitpunkt der besten erreichten Volumenreduktion MW (SD)
Morbidität			
Volumenänderung der Zielläsion: beste erreichte Volumenreduktion			
SPRINT ^b	48	837,11 (925,01)	-26,51 (13,56)
D1346C00013 ^c	12	497,68 (861,54)	-30,88 (27,62)
D1346C00011 ^d	16	766,67 (772,59)	-29,56 (22,62)
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Analyse berücksichtigt wurden, die Werte zu Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. Phase II, Stratum 1; Datenschnitt 31.03.2021 (mediane Beobachtungsdauer: 41,4 Monate [eigene Berechnung]); Beurteilung der prozentualen Veränderung durch das National Cancer Institute – Pediatric Oncology Branch c. Datenschnitt 23.12.2022 (mediane Beobachtungsdauer: 25,8 Monate); Beurteilung der prozentualen Veränderung durch ein Independent Centralized Review d. Datenschnitt 15.08.2023 (mediane Beobachtungsdauer: 25,2 Monate); Beurteilung der prozentualen Veränderung durch ein Independent Centralized Review MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung			

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – Non-RCT, deskriptive Darstellung

Endpunktkategorie	Selumetinib	
Endpunkt Studie	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Morbidität		
Volumenänderung der Zielläsion: Verringerung um ≥ 20 %		
SPRINT ^a	48	37 (77,1)
D1346C00013 ^b	12	8 ^c (66,7)
D1346C00011 ^d	16	11 ^c (68,8)
ESR-17-12847 ^e	30	29 ^c (96,7)
a. Phase II, Stratum 1; Datenschnitt 31.03.2021 (mediane Beobachtungsdauer: 41,4 Monate [eigene Berechnung]); Beurteilung durch das National Cancer Institute – Pediatric Oncology Branch b. Datenschnitt 23.12.2022 (mediane Beobachtungsdauer: 25,8 Monate); Beurteilung durch ein Independent Centralized Review c. eigene Berechnung d. Datenschnitt 15.08.2023 (mediane Beobachtungsdauer: 25,2 Monate); Beurteilung durch ein Independent Centralized Review e. Datenschnitt: Januar 2023 (mediane Beobachtungsdauer: 20,3 Monate [eigene Berechnung]) N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 indiziert.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Selumetinib beträgt 25 mg/m² KOF, BID oral eingenommen (alle 12 Stunden).

Die Dosierung wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten auf den einzelnen Patienten, basierend auf der KOF (mg/m²) individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 5 mg- oder 10 mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet. Es können unterschiedliche Stärken der Selumetinib-Kapseln kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen (siehe Tabelle 1-18).

Tabelle 1-18: Empfohlene Dosis basierend auf der KOF

KOF^a	Empfohlene Dosis
0,55 – 0,69 m ²	20 mg am Morgen und 10 mg am Abend
0,70 – 0,89 m ²	20 mg BID
0,90 – 1,09 m ²	25 mg BID
1,10 – 1,29 m ²	30 mg BID
1,30 – 1,49 m ²	35 mg BID
1,50 – 1,69 m ²	40 mg BID
1,70 – 1,89 m ²	45 mg BID
$\geq 1,90$ m ²	50 mg BID
<i>a: Die empfohlene Dosis für Patienten mit einer KOF von weniger als 0,55 m² wurde nicht ermittelt.</i>	

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

Dosisanpassungen

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

Spezielle Patientengruppen

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

Art der Anwendung

Selumetinib ist zum Einnehmen. Es kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Kapseln werden im Ganzen mit Wasser geschluckt. Die Kapseln dürfen nicht gekaut, aufgelöst oder geöffnet werden, da dies die Arzneimittelfreisetzung beeinträchtigen und die Absorption von Selumetinib beeinflussen könnte.

Selumetinib sollte nicht bei Patienten angewendet werden, die nicht in der Lage oder nicht bereit sind, die Kapsel im Ganzen zu schlucken. Vor Beginn der Behandlung sollte die Fähigkeit der Patienten zum Schlucken einer Kapsel beurteilt werden. Standard-Schlucktechniken für Arzneimittel sollten in der Regel für das Schlucken der Selumetinib-Kapseln ausreichen. Bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken der Kapsel haben, sollte eine Überweisung an eine geeignete medizinische Fachkraft, wie z. B. einen Logopäden, in Betracht gezogen werden, um geeignete, auf die jeweiligen Patienten zugeschnittene, Methoden zu ermitteln.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie Wechselwirkungen

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.11
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.12	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.15
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6).....	II.16
II 4 Literatur	II.17

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
KOF	Körperoberfläche
MRT	Magnetresonanztomografie
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NIH	National Institutes of Health
PN	plexiforme Neurofibrome
pU	pharmazeutischer Unternehmer

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung der plexiformen Neurofibrome (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Selumetinib ist gemäß Fachinformation als Monotherapie bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 indiziert [1]. Davon charakterisiert der pU die Teilpopulation der Kinder ab 3 Jahren und Jugendlichen korrekt als die Zielpopulation für das vorliegende Verfahren.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt, dass Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet durch Operationen, dem stark beeinträchtigenden Erscheinungsbild und weiteren schwerwiegenden Symptomen einem hohen Leidensdruck ausgesetzt sind. Daher sieht der pU einen hohen Bedarf für eine kausale Therapie, um die zugrunde liegende Ursache der Erkrankung zielgerichtet zu behandeln.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Rate / Anteil	Ergebnis (Patientenzahl ^a)
1	Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren in Deutschland	–	11 856 560 Personen
2	Patientinnen und Patienten mit NF1	3,3–3,8 pro 10 000	3913–4505
3	Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN	56,9 %	2226–2564
4	Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen PN	45,9 %	1022–1177
5	Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN	50 %–74 %	511–871
6	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	89,1 %	455–776
a. sofern nicht anders angegeben GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren in Deutschland

Der pU berechnet aus den Angaben zur Fortschreibung des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamts auf Grundlage des Zensus 2022 die geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren zum 31.12.2024 [2]. Demnach lebten zum Stichtag 11 856 560 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NF1

Zur Ermittlung der Anzahl pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit NF1 legt der pU eine Studie von Lammert et al. zugrunde, in der die Prävalenz der NF1 bei Kindern zum Zeitpunkt der Einschulungsuntersuchung bestimmt wurde [3]. Für diese Studie wurden in Zusammenarbeit mit lokalen Gesundheitsämtern in den Jahren 2000 und 2001 insgesamt 152 819 Kinder im Alter von 6 Jahren aus 6 deutschen Bundesländern auf NF1 untersucht. Bei der Diagnoseerstellung haben sich die Ärztinnen und Ärzte auf folgende ausgewählte Diagnosekriterien der National Institutes of Health (NIH) fokussiert:

- 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken (Durchmesser $\geq 0,5$ cm)
- sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und / oder der Leistenregion (Freckling)
- Pseudoarthrose der Tibia
- Verwandte bzw. Verwandter 1. Grades mit NF1

Beim Vorhandensein von 2 oder mehr Kriterien wurde eine vorläufige Diagnose durch den Schulärztlichen Dienst gestellt, und die betroffenen Kinder wurden zur abschließenden

Diagnosestellung an eine Neurologin oder einen Neurologen oder an eine andere geeignete Spezialistin oder einen anderen geeigneten Spezialisten überwiesen. Insgesamt wurde bei 51 von 152 819 untersuchten Kindern NF1 diagnostiziert. Dies entspricht laut pU einer minimalen Prävalenzrate von 3,3 Fällen pro 10 000 Kinder, die der pU als Untergrenze veranschlagt.

Für die Obergrenze werden 7 weitere Kinder in die obige Prävalenzermittlung eingeschlossen, die zwar mehr als 6 Café-au-lait-Flecken (Durchmesser $\geq 0,5$ cm) aufwiesen, für die jedoch keine der weiteren Diagnosemerkmale vorlagen. Der pU geht – wie auch die Autorengruppe – davon aus, dass auch diese Kinder unter einer NF1 leiden. Zum einen begründet er dies damit, dass die Kinder zusätzlich eines der nicht in der Studie untersuchten aber gemäß NIH relevanten Merkmale (Lisch-Knötchen, Optikusgliom oder Neurofibrome bzw. PN [4]) aufgewiesen haben können. Zum anderen würde ein mutmaßlicher Anteil von 5 % der Kinder mit NF1 im Alter von 6 Jahren noch nicht 2 für die Diagnose relevante Kriterien erfüllen. Demnach ergibt sich für die Obergrenze eine Prävalenzrate von 3,8 Fällen pro 10 000 Kinder (58 Kinder mit NF1 von 152 819 untersuchten Kindern).

Der pU überträgt die jeweiligen Prävalenzraten auf die Anzahl der lebenden Personen aus Schritt 1 und berechnet auf diese Weise eine Spanne von 3913 bis 4505 Patientinnen und Patienten mit NF1 im Alter von 3 bis 17 Jahren.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PN zu bestimmen, schließt der pU ausschließlich eine Publikation ein, bei der eine Ganzkörper-Magnetresonanztomografie (MRT) zur Ermittlung von PN erfolgte. Er begründet dieses Vorgehen damit, dass durch diese Technik auch interne PN diagnostiziert werden, die äußerlich nicht erkennbar seien. Demnach sei laut pU der Anteil der PN bei NF1 in den Publikationen unterschätzt, bei denen in der Diagnosestellung kein Ganzkörper-MRT verwendet wurde.

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 PN zieht der pU eine Studie von Nguyen et al. [5] heran. In dieser wurden 65 Kinder mit NF1 mittels einer Ganzkörper-MRT hinsichtlich der Häufigkeit und der damit verbundenen Symptome von PN untersucht. Im Zeitraum zwischen 2003 und 2009 wurde bei 37 der 65 (56,9 %) Kinder mit NF1 mindestens 1 großes (≥ 3 cm) internes PN diagnostiziert.

Diesen Anteilswert überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 2 und ermittelt somit eine Spanne von 2226 bis 2564 Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren mit NF1 und mindestens 1 PN.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen PN

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit symptomatischen PN verweist der pU auf die bereits in Schritt 3 verwendete Studie von Nguyen et al. [5]. Von den 37 Kindern, bei denen

mindestens 1 großes PN festgestellt wurde, lag bei 17 Kindern (45,9 %) auch ein symptomatisches PN vor. Bei den identifizierten symptomatischen PN handelte es sich um PN, die Schmerzen und / oder neurologische bzw. motorische Defizite bedingen.

Diesen Anteil multipliziert der pU mit der Spanne aus Schritt 3 und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 1022 bis 1177 Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren mit symptomatischen PN.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN

Der pU beschreibt inoperable PN als PN, die aufgrund ihrer Lage und Größe nicht oder nur teilweise entfernt werden können.

Für die Herleitung des entsprechenden Anteilswerts verweist der pU auf eine weitere Publikation von Nguyen et al. [6]. In dieser retrospektiven Kohortenstudie im deutschen Versorgungskontext wurden Patientinnen und Patienten (ohne Altersbeschränkung) hinsichtlich des Wachstumsverhaltens ihrer PN nach einer Operation untersucht. Eingeschlossen wurden insgesamt 52 Personen (davon 18 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren) mit nach den Kriterien des NIH diagnostizierter NF1, die sich in den Jahren 1999 bis 2010 der chirurgischen Entfernung von mindestens 1 PN unterzogen hatten. Zu den Indikationen für die Operationen gehörten Entstellung, Schmerzen und funktionelle Defizite. Von den 18 Kindern und Jugendlichen waren 50 % im Anschluss an eine nicht vollständige Resektion der PN symptomatisch. Bei weiteren 24 % waren dem pU zufolge die PN zwar nicht vollständig resezierbar, führten jedoch zu keiner weiteren Symptomatik. Der pU bildet eine Spanne aus den Patientinnen und Patienten mit symptomatischen inoperablen PN (50 %) und zusätzlich den symptomfreien Patientinnen und Patienten nach Teilresektion (insgesamt 74 %).

Diese Spanne überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 4 und berechnet eine Anzahl von 511 bis 871 Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren mit symptomatischen sowie inoperablen PN.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,1 % [7,8] ermittelt der pU eine Anzahl von 455 bis 776 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch überwiegend nachvollziehbar. Insgesamt ist die vom pU berechnete Patientenzahl mit Unsicherheit behaftet. Nachfolgend werden die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung näher erläutert.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NF1

Die vom pU ermittelte Prävalenzspanne von 3,3 bis 3,8 Fällen pro 10 000 Kindern und Jugendlichen ist mit Unsicherheit behaftet. Es ist unklar, ob die Prävalenzraten von 6-Jährigen auf die Altersgruppe der 3- bis 17-Jährigen übertragbar sind.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN

Es ist unklar, ob der veranschlagte Anteilswert von Nguyen et al. [5] aus einer selektierten Patientengruppe entnommen wurde, da gemäß Publikation im genannten Zeitraum (2003 bis 2009) von ca. 3000 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 lediglich 65 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Somit ist fraglich, inwieweit der Anteilswert auf die Gesamtpopulation aller Patientinnen und Patienten mit NF1 aus Schritt 2 übertragbar ist.

Andere Quellen berichten zum Teil deutlich niedrigere Anteilswerte für das Vorliegen von PN bei Kindern und Jugendlichen. So lassen sich beispielsweise anhand einer landesweiten dänischen Kohortenstudie zu allen von NF1 Betroffenen, die zwischen dem 01.01.2000 und dem 01.07.2020 in den beiden für die Betreuung dieser Patientinnen und Patienten zuständigen nationalen Kompetenzzentren in Dänemark beobachtet wurden, Anteilswerte von ca. 12 % für das Vorliegen von großen PN bzw. von 38 % für PN jeglicher Größe bei Kindern und Jugendlichen mit NF1 herleiten [9].

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN

Der pU berücksichtigt für die Berechnung der Obergrenze auch symptomfreie Patientinnen und Patienten nach Teilresektion. Für die Obergrenze ist ein solches Vorgehen grundsätzlich nachvollziehbar, denn es ist nicht auszuschließen, dass bei Kindern, deren PN nicht vollständig operiert wurde, sich im Krankheitsverlauf erneut Symptome entwickeln können. Jedoch enthält die Obergrenze dadurch auch Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Betrachtungsjahres keine erneute Symptomatik entwickeln.

Zudem lässt sich der vom pU ausgewiesene Anteilswert in Höhe von 24 % für symptomfreie aber nicht vollständig resezierte Patientinnen und Patienten anhand der patientenindividuellen Daten aus der Publikation [6] nicht nachvollziehen.

Ferner ist für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit nicht vollständig resezierbarem PN unklar, ob das dort für einzelne Patientinnen und Patienten dokumentierte Vorliegen einer neuen Symptomatik nach Operation direkte Folge des Eingriffs oder durch das zugrunde liegende PN verursacht war.

Unabhängig davon ist darauf hinzuweisen, dass in der Studie Nguyen et al. [6] ausschließlich bereits operierte Personen betrachtet wurden, sodass die ebenfalls vom Anwendungsgebiet

umfassten Betroffenen mit inoperablen PN, die auch kein Debulking zur Symptomlinderung erhalten, in dieser vom pU zugrunde gelegten Quelle fehlen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Für die gleiche Zielpopulation liegen bislang 2 Verfahren vor: die Erstbewertung zu Selumetinib aus dem Jahr 2021 [10] sowie die Bewertung nach Fristablauf im Jahr 2023 [11]. In den zugehörigen Beschlüssen wurde jeweils eine Anzahl von ca. 510 bis 740 Patientinnen und Patienten in der GKV zugrunde gelegt.

Im vorliegenden Verfahren gibt der pU eine Anzahl von 455 bis 776 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation an.

Den Herleitungen der Patientenzahlen liegen grundsätzlich ähnliche Vorgehensweisen und Datenquellen zugrunde. Abweichungen bestehen insbesondere hinsichtlich der im vorliegenden Verfahren

- aktuelleren Angaben zur Wohnbevölkerung (Schritt 1),
- korrigierten Untergrenze des Anteils für Patientinnen und Patienten mit NF 1 (Schritt 2),
- ausschließlichen Verwendung der Quelle Nguyen et al. [5] (damalige Obergrenze) für die Herleitung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 PN (Schritt 3) sowie
- abweichenden Vorgehensweise bei der Berechnung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit inoperablen, symptomatischen PN anhand von Nguyen et al. [6] (vor allem für die Herleitung des Anteilswerts für die Untergrenze).

Aufgrund der angepassten Vorgehensweise wurden einzelne methodische Schwächen aus dem früheren Vorgehen des pU adressiert. Die Untergrenze der geschätzten Patientenzahl beinhaltet in Schritt 5 ausschließlich symptomatische Fälle und stellt insbesondere daher im Vergleich zur Untergrenze aus dem früheren Vorgehen eine adäquatere Schätzung dar, auch wenn weiterhin verschiedene Unsicherheiten zu beachten sind. Die Obergrenze unterscheidet sich hauptsächlich durch die abweichende Bevölkerungszahl als Ausgangsbasis sowie den abweichenden GKV-Anteil, sodass die aktuell geschätzte Obergrenze diesbezüglich bevorzugt wird.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU stellt die Veränderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit NF1 für die Jahre 2020 bis 2024 anhand der Fortschreibung des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamts auf Grundlage des Zensus 2011 bzw. für die Jahre ab 2022 auf Grundlage des Zensus 2022 [2] dar. Da sich die zugrunde liegende Anzahl an Personen in der relevanten Alterskohorte nur geringfügig verändert hat, erwartet der pU innerhalb der nächsten 5 Jahre keine signifikanten Änderungen hinsichtlich der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Selumetinib	Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	455–776	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Maßgeblich für diese Bewertung sind die eingeschränkte Übertragbarkeit verschiedener Anteilswerte in den Berechnungsschritten sowie die Unsicherheiten bei der Bestimmung des Anteils mit symptomatischen sowie inoperablen PN.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Selumetinib benannt:

- Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

Es wird davon ausgegangen, dass auch Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Selumetinib behandelt werden, zusätzlich BSC erhalten und dementsprechend zusätzliche Kosten für BSC anfallen. Im Folgenden werden nur die Kosten von Selumetinib bewertet.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Selumetinib entsprechen der Fachinformation [1].

Da in der Fachinformation [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Selumetinib entsprechen der Fachinformation [1].

Der Verbrauch richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamts aus dem Jahr 2017 [12] zugrunde. Der pU berechnet auf diese Weise den Verbrauch von Selumetinib für Kinder im Alter von 3 bis unter 4 Jahren als Untergrenze und für Jugendliche im Alter von 17 bis unter 18 Jahren als Obergrenze. Demnach liegt die Verbrauchsspanne für Selumetinib bei 30 mg täglich (20 mg morgens und 10 mg abends) bis 45 mg 2-mal täglich.

Mittlerweile sind für 17-Jährige aktuellere Angaben des Statistischen Bundesamts für das Jahr 2021 verfügbar [13]. Daraus ergeben sich jedoch keine Abweichungen für den auf Basis der KOF ermittelten Verbrauch.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Selumetinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2025 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Selumetinib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Dies ist nachvollziehbar, da in der Fachinformation [1] genannte Leistungen wegen der Formulierung („sollten“ statt z. B. „müssen“) als nicht zwingend erforderlich angesehen werden und somit keine zusätzlich notwendigen Leistungen darstellen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Selumetinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 97 390,21 € für 3-Jährige bis 292 013,02 € für 17-Jährige. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Für BSC sind die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Selumetinib ^b	Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	97 390,21 ^c –292 013,02 ^d	0	0	97 390,21 ^c –292 013,02 ^d	Die Angaben sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
BSC	Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	patientenindividuell				Die Angabe ist plausibel.
a. Angaben des pU b. Bei einem Vergleich von Selumetinib gegenüber BSC allein sind Kosten von BSC auch für Selumetinib zusätzlich zu berücksichtigen. c. für 3-Jährige d. für 17-Jährige BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine validen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Selumetinib in der Zielpopulation gemacht werden können. Er benennt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation, geht jedoch lediglich von einer geringen Anzahl an Betroffenen aus, für die aufgrund der Kontraindikationen eine Behandlung mit Selumetinib nicht geeignet ist.

Laut pU erfolgt die Behandlung mit Selumetinib überwiegend ambulant.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. AstraZeneca. Koselugo 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation. 10.2025.
2. Statistisches Bundesamt. 12411-0005. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2024), Altersjahre [online]. 2025 [Zugriff: 03.10.2025]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
3. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. Arch Dermatol 2005; 141(1): 71-74. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.1.71>.
4. National Institut of Health. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988; 45(5): 575-578.
5. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. J Pediatr 2011; 159(4): 652-655.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.04.008>.
6. Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. Genet Med 2013; 15(9): 691-697. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.30>.
7. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand: Jahresdurchschnitt 2024 [online]. 2025 [Zugriff: 10.11.2025]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.
8. Statistisches Bundesamt. 12411-0001. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2024) [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
9. Ejerskov C, Farholt S, Nielsen FSK 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. <https://doi.org/10.1007/s40487-022-00213-4>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selumetinib (Neurofibromatose Typ 1) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g21-24_selumetinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.

11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selumetinib (Neurofibromatose Typ 1); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 10.10.2023]. URL:

https://www.iqwig.de/download/g23-14_selumetinib_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0-1.pdf.

12. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 22.12.2025]. URL:

https://www.statistischebibliothek.de/mir/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00071441/5239003179004.pdf.

13. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht [online]. 2025 [Zugriff: 16.01.2026]. URL: https://www.gbe-bund.de:443/gbe/isgbe.archiv?p_indnr=223&p_archiv_id=7287436&p_sprache=D&p_action=A.