

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Selumetinib (Neues Anwendungsgebiet: Neurofibromatose
Typ 1 (≥ 1 bis < 3 Jahre))

Vom 6. August 2026

Inhalt

A.	Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger	3
B.	Bewertungsverfahren	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	11
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	12
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	12
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	13
5.1	Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH.....	13
5.2	Stellungnahme von PD Dr. med. Said C. Farschtschi.....	49
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum	76
5.4	Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH	89
5.5	Stellungnahme des vfa	101
D.	Anlagen	113
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	113

Veröffentlichungsdatum: 2. Oktober 2026

2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	124
3.	Nachreichung zur Stellungnahme von Alexion Pharma Germany GmbH	173

A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1311/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 14.09.2026 B2

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 4. Februar 2026 ein Dossier zum Wirkstoff Selumetinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 10. Juli 2026 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neues Anwendungsgebiet: Neurofibromatose Typ 1 (≥ 1 bis < 3 Jahre))

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Selumetinib
- **Handelsname:** Koselugo
- **Therapeutisches Gebiet:** Neurofibromatose (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alexion Pharma Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2026-02-15-D-1285

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2026
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze)

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1

(PDF 699,32 kB)

Modul 2

(PDF 585,61 kB)

Modul 3

(PDF 1,49 MB)

Modul 4

(PDF 2,56 MB)

Anhang 4-G1 zu Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1311/>

15.05.2026 - Seite 1 von 4

Anhang 4-G2 zu Modul 4

(PDF 157,90 MB)

Anhang 4-G3 zu Modul 4

(PDF 367,56 MB)

Anhang 4-G4 zu Modul 4

(PDF 21,00 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 4,47 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Selumetinib (Koselugo)

Die Koselugo-Monotherapie ist bei Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 7 Jahren und bei älteren Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.

Das neu zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Kinder zwischen 1 und unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selumetinib als Monotherapie: Best-Supportive-Care

Hinweis: Als „Best Supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Stand der Information: Januar 2026

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 561,50 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stimmabgabeverfahren

(PDF 251,43 kB)

Stellungnahmen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1311/>

15.05.2026 - Seite 2 von 4

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2026
 - Mündliche Anhörung: 22.06.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2026** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Selumetinib - 2026-02-15-D-1285*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 22.06.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 15.06.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.07.2023 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 15.11.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.11.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 22. Juni 2026 um 10:45 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Selumetinib

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alexion Pharma Germany GmbH	04.06.2026
PD Dr. med. Said C. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)	22.05.2026
Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg)	26.05.2026
Merck Healthcare Germany GmbH	03.06.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Alexion Pharma Germany GmbH						
Fr. Emmermann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Prager	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Nguyen Chi	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Holzerny	ja	ja	ja	nein	nein	nein
PD Dr. med. Said C. Farschtschi						
Hr. PD Dr. Farschtschi	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum						
Hr. Prof. Dr. Rosenbaum	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Merck Healthcare Germany GmbH						
Fr. Dr. Osowski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Kuhlemann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Herden	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	04. Juni 2026
Stellungnahme zu	Selumetinib/Koselugo® (Vorgangsnummer 2026-02-15-D-1285) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; IQWiG-Bericht – Nr. 2239, Projekt: A26-09, Version 1.0, Stand: 13.05.2026
Stellungnahme von	Alexion Pharma Germany GmbH <u>Anwendungsgebiet C:</u> Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren bei Neurofibromatose Typ 1

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aus Gründen der besseren Lesbarkeit der Texte wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers). 1. Allgemeine Aspekte 1.1 Einordnung des Nutzenbewertungsverfahrens Selumetinib ist der erste für Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) zugelassene Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase, MEK)1/2-Inhibitor und verfügt über die längste klinische Anwendungserfahrung in diesem Indikationsgebiet. Seit der Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency, EMA) im Jahr 2021 hat sich der Wirkstoff als erste zielgerichtete Behandlung bei Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) etabliert. In der Hartkapselformulierung ist Selumetinib für Kinder ab drei Jahren, Jugendliche und Erwachsene zugelassen [1] und gilt seither als die wesentliche krankheitsmodifizierende Therapieoption in der klinischen Praxis.	Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seit Februar 2026 steht in Deutschland zusätzlich die Granulatformulierung für Patienten ab einem Jahr bis unter sieben Jahren sowie für ältere Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Verfügung [2]. Die Granulatformulierung erleichtert eine altersgerechte Verabreichung und ermöglicht zudem die Therapieadhärenz bei Patienten mit Schluckschwierigkeiten. Selumetinib ist als einzige zugelassene Therapieoption bereits ab einem Alter von einem Jahr verfügbar. Das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren bezieht sich auf die Altersgruppe von einem Jahr bis unter drei Jahren. Die weiteren Anwendungsgebiete (AWG) waren Gegenstand vorhergehender Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib (Zulassungsstudien SPRINT (Vorgangsnummern: 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959 und 2025-11-15-D-1265) und KOMET (Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1266)) [3-6] (siehe auch Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [7]). Für die vorliegende zulassungsbegründende Studie SPRINKLE lagen bei Dossiereinreichung mit dem ersten Datenschnitt (DCO1, 08. April 2024) noch keine Wirksamkeitsdaten vor. Die Beurteilung von Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität stützte sich daher auf einen Evidenztransfer aus der Studie SPRINT und der randomisierten	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial, RCT) KOMET [8]. Der inzwischen vorliegende zweite Datenschnitt (DCO2, 16. Dezember 2025) erweitert die Datenbasis um eben diese Ergebnisse zur Morbidität sowie gesundheitsbezogenen Lebensqualität und bestätigt konsistente, klinisch relevante Effekte auf patientenrelevante Endpunkte, die formulierungsunabhängige Wirksamkeit von Selumetinib sowie ein gut handhabbares Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitssignale [9]. Die NF1 sowie die damit assoziierten PN sind eine lebenslange Erkrankung, die einer kontinuierlichen Versorgung bedarf. Dabei zeigt sich eine hohe Wachstumsdynamik der PN, insbesondere im Kleinkind- und Kindesalter (siehe Abbildung 1) [10-12]. Vor diesem Hintergrund ist eine frühe krankheitsmodifizierende Intervention zwingend erforderlich, um potenzielle Schäden und Komplikationen möglichst frühzeitig zu verhindern bzw. ihnen entgegenzuwirken [13, 14]. Die Indikationserweiterung von Selumetinib auf Patienten ab einem Jahr [2] ermöglicht einen Therapiebeginn unmittelbar nach Diagnosestellung. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der Verfügbarkeit einer wirksamen Therapie würde die Durchführung placebokontrollierter Studien in der pädiatrischen Population auf erhebliche und nachvollziehbare Hindernisse stoßen. Für Erwachsene hingegen war	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
eine placebokontrollierte Studie sowohl methodisch als auch ethisch durchführbar und sie zeigte einen substanziellen, klinisch relevanten Mehrwert hinsichtlich der Wirksamkeit und ein gut handhabbares Sicherheitsprofil von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Sowohl für Erwachsene als auch für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche wurde auf Basis der vorgelegten Zulassungsstudien bereits ein Zusatznutzen seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) festgestellt [15, 16]. Die Tumorvolumenänderung ist ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt, der vom G-BA in allen bisherigen Verfahren zu Selumetinib anerkannt wurde und der maßgeblich zur Ableitung des Zusatznutzens in den kürzlich abgeschlossenen Verfahren beigetragen hat [15-18]. Da bei Kleinkindern aufgrund der hohen Wachstumsdynamik das Volumen der PN rasch zunehmen [11], ist bereits eine Stabilisierung oder eine geringfügige Reduktion des Tumorzusatznutzens, die ohne Behandlung nicht zu erwarten wäre [19], von hoher klinischer Bedeutung. Der Endpunkt Tumorzusatznutzen ist daher auch im vorliegenden Verfahren als patientenrelevant anzuerkennen. Es ist hervorzuheben, dass für die hier relevante Patientenpopulation von Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren neben der eigenständigen Bewertung der Studie SPRINKLE auch eine Übertragung	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Ergebnisse aus den Studien SPRINT und KOMET auf diese Population sachgerecht ist. Es handelt sich bei NF1 um eine autosomal dominante Multisystemerkrankung. Die zugrunde liegende Krankheitsursache, eine Mutation im NF1-Gen, ist über alle Altersgruppen hinweg identisch, sodass die pathophysiologischen Hintergründe für Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit denen älterer Patienten übereinstimmen. Auch die vom G-BA festgelegte zVT Best-Supportive-Care (BSC) ist für Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren bei NF1 identisch mit derjenigen für Kinder ab drei Jahren, womit ein maßgebliches Kriterium für eine Evidenzübertragung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung erfüllt ist. Es ist daher sachgerecht, für Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren bei NF1 einen Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber BSC sowohl auf Grundlage der mit dieser Stellungnahme eingereichten Ergebnisse des DCO2 der Studie SPRINKLE, als auch des Evidenztransfers aus SPRINT und KOMET anzuerkennen. In vergleichbaren Konstellationen hat der G-BA einen Zusatznutzens auf Basis eines Evidenztransfers beispielsweise für Kinder im Alter von zwei bis unter sechs Jahren mit zystischer Fibrose (engl. Cystic Fibrosis, CF) bereits anerkannt [20]. Trotz vollständig fehlender Studiendaten für Kinder im Alter von zwei bis unter sechs Jahren in der bewertungsrelevanten Teilpopulation wurde ein Anhaltspunkt für einen	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ausschließlich auf Basis eines Evidenztransfers von älteren Patienten festgestellt. Die für diese Stellungnahme relevante Evidenzsituation bei Selumetinib für die bewertungsrelevante Population ist sogar als belastbarer einzustufen. Mit der Studie SPRINKLE liegt eigene klinische Evidenz vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib in dieser Altersgruppe bestätigt. Die vorliegenden Ergebnisse sind konsistent mit denen aus den Studien SPRINT und KOMET. Die Gesamtheit der eingereichten Daten kann daher sowohl eigenständig als auch zur ergänzenden Stützung des Evidenztransfers für die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens herangezogen werden. 1.2 Beschreibung der Erkrankung NF1 ist eine autosomal dominante Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:2.000 bis 1:3.333 Lebendgeburten und stellt eines der häufigsten Tumorprädispositionssyndrome dar [21-24]. Das Krankheitsbild, die klinische Manifestation von PN sowie die daraus resultierende Symptomatik wurden in den vorhergehenden Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib ausführlich dargelegt [3-6] und werden hier in den für die bewertungsrelevante Population (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) spezifischen Aspekten zusammengefasst. PN sind bereits embryonal angelegt, können sich	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
frühkindlich manifestieren, infiltrativ wachsen und sind aufgrund ihrer Lokalisation, Größe, Diffusion und Vaskularität häufig inoperabel [25]. Je nach Lokalisation verursachen PN Entstellungen, sowie funktionelle Einschränkungen (z. B. motorische Defizite, Atem- oder Schluckstörungen und Seheinschränkungen), die bei Kleinkindern die ohnehin vulnerablen Entwicklungsprozesse beeinträchtigen können [12, 23, 26, 27]. PN weisen im Alter der bewertungsrelevanten Population die höchste Wachstumsdynamik auf [10, 11] (siehe Abbildung 1). Gleichzeitig zeigen PN bei Kleinkindern häufiger eine diffuse Morphologie, die das Risiko infiltrativen Wachstums und irreversibler Organschäden erhöht. Da zentrale entwicklungsneurologische Meilensteine (Motorik, Sprache, Sehen) in diesem Zeitfenster angelegt werden, können PN-bedingte Komplikationen, die im frühen Kindesalter nicht kontrolliert werden, zu lebenslangen, irreversiblen funktionellen Einschränkungen führen [11-14, 28]. Jede im Kleinkindalter verhinderte Komplikation reduziert somit die Krankheitslast für den gesamten weiteren Lebensverlauf [21].	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dominant PN N = 70 Abbildung 1: Tumorwachstumsrate nach Alter Quelle: Abbildung 3 E in [10] Vor der Zulassung von Selumetinib standen ausschließlich BSC und gegebenenfalls selektive chirurgische Eingriffe zur Verfügung, die bei PN häufig nicht durchführbar, nicht kurativ und mit erhöhtem Rezidivrisiko assoziiert sind [21-24, 28, 29].	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
BSC adressiert Symptome, führt jedoch nicht zu einer nachhaltigen Tumorkontrolle. Angesichts der raschen Tumorprogression im frühen Kindesalter besteht ein dringender therapeutischer Bedarf an einer krankheitsmodifizierenden, zielgerichteten Therapie, die frühzeitig und idealerweise unmittelbar nach Diagnosestellung, begonnen werden kann. Diese muss das Tumorumfang reduzieren, patientenrelevante Behandlungsergebnisse verbessern und sicher sein. 1.3 Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Selumetinib Die Granulatformulierung wurde für eine altersgerechte und vereinfachte Anwendung bei Kleinkindern entwickelt. Mit der Zulassung ab einem Alter von einem Jahr deckt Selumetinib die breiteste Patientenpopulation unter allen verfügbaren Therapieoptionen ab [1, 2] und ermöglicht darüber hinaus einen frühestmöglichen Therapiebeginn. Für Selumetinib liegt seit der initialen Zulassung durch die Food and Drug Administration (FDA) im Jahr 2020 [30] eine mehrjährige breite Anwendungserfahrung bei weltweit > 7.000 behandelten Patienten mit konsistentem Sicherheitsprofil vor und Selumetinib hat seitdem die Versorgung von Kindern, Jugendlichen und seit 2025 auch von Erwachsenen mit symptomatischen, inoperablen PN in Deutschland deutlich verbessert. Die Therapie wird in der deutschen Leitlinie „Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren“ empfohlen [24].	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1.4 Überblick zur Evidenz von Selumetinib Für das neu zu bewertende AWG der Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 veröffentlichte das IQWiG am 15. Mai 2026 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Selumetinib (Koselugo®) (Vorgangsnummer 2026-02-15-D-1285) [7]. Selumetinib wurde als Orphan Drug zugelassen. Mit der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzschwelle unterliegt Selumetinib einer vollständigen Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V. Die zulassungsbegründende Studie SPRINKLE für die bewertungsrelevante Population untersuchte die Granulatformulierung bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren. Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag der DCO1 vor, der vorrangig Ergebnisse zur Pharmakokinetik (PK) und Sicherheit umfasste. Zur Beurteilung der Wirksamkeit wurde daher ein Evidenztransfer mittels der Zulassungsstudien der weiteren AWG von Selumetinib – SPRINT und KOMET – vorgenommen [8]. Inzwischen liegen die Daten des DCO2 vom 16. Dezember 2025 vor. Diese beinhalten Ergebnisse zur Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit und PK über den längeren	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Beobachtungszeitraum von mindestens 25 Zyklen (entspricht einer Behandlungsdauer von fast zwei Jahren). Diese Daten werden mit der vorliegenden Stellungnahme eingereicht (siehe Abschnitt 2.1, Anhang zur Stellungnahme und Studienunterlagen zum DCO2) [31]. Die vorgelegte Evidenz zu Selumetinib beinhaltet nun sowohl umfangreiche Daten zur Studie SPRINKLE in allen patientenrelevanten Aspekten als auch den Evidenztransfer der Studien SPRINT und KOMET auf die hier bewertungsrelevante Population. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation zum DCO2 der Studie SPRINKLE bestätigen die bereits für Selumetinib bekannten konsistenten, klinisch relevanten Effekte auf patientenrelevante Endpunkte und belegen die formulierungsunabhängige Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus den Studien SPRINT und der RCT KOMET ist weiterhin gegeben und der Evidenztransfer bleibt damit weiterhin valide. Altersbedingte Effekte bei Betrachtung der bewertungsrelevanten Population (Kinder ab einem Jahr bis unter drei Jahren) stellen die Wirksamkeit nicht infrage und werden nachfolgend erläutert. Diese erklären sich dadurch, dass PN bei Kleinkindern die höchste Wachstumsdynamik aufweisen [10, 11] (siehe Abbildung 1). Darüber hinaus kann das gleichzeitige Wachstum des Kindes und des Tumors dazu führen, dass die Tumolvolumenreduktion den tatsächlichen Behandlungseffekt tendenziell unterschätzt.	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dennoch lässt sich auch für die bewertungsrelevante Population eine Reduktion des Tumolvolumens feststellen (siehe Abschnitt 2.1.2). Herauszustellen ist, dass die Tumolvolumenänderung einen eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt bei NF1 darstellt, dessen Bedeutung der G-BA in allen bisherigen Verfahren zu Selumetinib, sowohl im pädiatrischen als auch im erwachsenen AWG, anerkannt und als Grundlage für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen hat [15-18]. Angesichts der zentralen Bedeutung dieses Endpunkts hat der G-BA trotz einarmiger Evidenz einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für das pädiatrische Verfahren zur Hartkapselformulierung festgestellt [15]. Für die bewertungsrelevante Population zeigen die Volumenzunahmen im natürlichen Krankheitsverlauf eine hohe Wachstumsdynamik um mehr als 20 % pro Jahr [10, 11]. Diese Volumenzunahme ist unmittelbar mit der Entwicklung klinisch relevanter Morbiditäten assoziiert [12]. Da insbesondere Sehverlust, Skelettdeformitäten und motorische Einschränkungen bei Manifestation im frühen Kindesalter irreversibel sind [28], ist bereits eine Stabilisierung oder eine geringfügige Reduktion, die ohne Therapie nicht zu erwarten wäre [19], von hoher klinischer Bedeutung. Sie verhindert oder verzögert die Entwicklung neuer Morbiditäten in einem kritischen Entwicklungsalter, in dem ohne Therapie ausschließlich eine Progression zu erwarten wäre [10, 32-34].	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entsprechend ist dieser Endpunkt auch im vorliegenden Verfahren als patientenrelevant anzuerkennen. Die erweiterte Datenbasis für Selumetinib, mit größeren Fallzahlen, längeren Nachbeobachtungszeiträumen und konsistenten Effekten über verschiedene Populationen und Versorgungssituationen, stärkt sowohl die interne als auch die externe Validität der Ergebnisse. Darüber hinaus bestätigt der größere Patientenpool das insgesamt gut handhabbare Sicherheitsprofil von Selumetinib, für das im klinischen Alltag etablierte Präventions- und Managementstrategien vorliegen. Zusammenfassend bestätigen die Ergebnisse zum DCO2 der Studie SPRINKLE für die bewertungsrelevante Population das Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von Selumetinib. Die beobachteten altersabhängigen Unterschiede sind erklärbar und stellen die Wirksamkeit nicht infrage. In der Gesamtschau besteht neben dem bereits eingereichten Evidenztransfer auch unter Hinzunahme der Ergebnisse des DCO2 der Studie SPRINKLE ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Selumetinib für Kinder ab einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 1.5, 5. Absatz, Seite 1.6, 4. Absatz, Seite 1.9, 4. Absatz und 1.12, 5. Absatz	2. Spezifische Aspekte 2.1. Ergebnisse zur Studie SPRINKLE zum DCO2 vom 16. Dezember 2025 <u>Position des IQWiG</u> In der Nutzenbewertung adressiert das IQWiG die vorgelegten Daten der Studie SPRINKLE. Im Rahmen der Nutzenbewertung wurden für DCO1 keine Analysen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorgelegt. Diese sind für die notwendige Gesamtabwägung im Rahmen der Nutzenbewertung erforderlich. Darüber hinaus hat die Studie SPRINKLE eine sehr kurze Beobachtungsdauer unterhalb der für die Ableitung des Zusatznutzens notwendigen Mindestdauer von 24 Wochen. Entsprechend ist die Studie SPRINKLE gemäß IQWiG für die Nutzenbewertung nicht geeignet. <u>Position der Alexion Pharma Germany GmbH</u> Beide vom IQWiG angeführten Kritikpunkte werden durch den inzwischen verfügbaren DCO2 (16. Dezember 2025) vollständig adressiert. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers zur	Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen“ S. 6 ff.: Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selumetinib wie folgt bewertet: <u>Kinder zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Begründung: <u>Datengrundlage</u> Für die Nutzenbewertung von Selumetinib bei Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Studien SPRINKLE, SPRINT und KOMET vor. <i>Studie SPRINKLE</i>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertung nach § 35a SGB V lag der DCO1 (8. April 2024) vor, der Analysen zur PK sowie zur Verträglichkeit und Sicherheit umfasste und den zum damaligen Zeitpunkt aktuellen verfügbaren Datenstand abbildete. Mit dem DCO2 (16. Dezember 2025) ist jetzt ein neuer Datenschnitt verfügbar, der erfolgte, nachdem alle Patienten die Möglichkeit hatten, 25 Behandlungszyklen (entspricht einer Behandlungsdauer von fast zwei Jahren) abzuschließen. Dieser enthält Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie zur Sicherheit und PK über einen längeren Beobachtungszeitraum. Diese Ergebnisse werden mit der vorliegenden schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse von Selumetinib für die patientenrelevanten Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie SPRINKLE zum DCO2 ist in Tabelle 1 im Anhang zur Stellungnahme dargestellt [31]. Bis zum vorliegenden DCO2 hatten 91,7 % (33/36) der Patienten 25 Zyklen Selumetinib erhalten; die mittlere Therapieadhärenz betrug 98,7 %. Zwei Patienten (5,6 %) wurden auf die Kapselformulierung umgestellt. Insgesamt hatten 14 Patienten (38,9 %) die Studie abgeschlossen; 20 Patienten (55,6%) verblieben weiterhin in der Studie [9].	Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine einarmige, offene Phase I/II-Studie, die Selumetinib in Granulatform bei Kindern ab 1 Jahr bis unter 7 Jahren mit PN bei NF1 untersucht. Im Dossier wurde der 1. Datenschnitt vom 8. April 2024 vorgelegt, der Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität und Sicherheit enthält. Im Stellungnahmeverfahren wurde überdies der 2. Datenschnitt vom 16. Dezember 2025 vorgelegt, der Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit enthält. <i>Studien SPRINT und KOMET</i> Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige, offene Phase I/II-Studie, die Selumetinib in Kapselform bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit PN bei NF1 untersucht. Bei der Studie KOMET handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, die Selumetinib-Kapseln bei Erwachsenen mit PN bei NF1 gegenüber Placebo untersucht. Die Studien SPRINT (Phase II, Stratum 1, Datenschnitt vom 31. März 2021) und KOMET (Datenschnitte vom 5. August 2024 und 17. März 2025) werden vom pharmazeutischen Unternehmer als unterstützende Evidenz vorgelegt. Dabei nimmt der pharmazeutische Unternehmer Bezug auf die Patientenpopulationen Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche sowie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zum Zeitpunkt des DCO2 betrug die mediane Expositionsdauer unter Selumetinib 701 Tage [9]. Die Charakterisierung der Studienpopulation sowie die krankheitsspezifischen Charakteristika der Gesamtpopulation (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren) und der bewertungsrelevanten Population (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) befinden sich in Modul 4 C und im CSR zum DCO1 [8, 9]. 2.1.1. Endpunktkategorie: Mortalität In der Studie SPRINKLE sind unter der Behandlung mit Selumetinib bis zum DCO2 keine Todesfälle aufgetreten (siehe Tabelle 2 im Anhang zur Stellungnahme) [31]. 2.1.2. Endpunktkategorie: Morbidität	Erwachsene im gleichen Anwendungsgebiet, welche in den Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib mit Beschlüssen vom 7. Mai 2026 bewertet wurden.^{1,2} Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1¹ war die einarmige Studie SPRINT, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib untersuchte. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen auf der Grundlage der Daten zur Veränderung des Tumorstadiums für Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche festgestellt. Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens für Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1² war die randomisierte, kontrollierte Studie KOMET, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib gegenüber Placebo untersuchte. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde ein geringer Zusatznutzen auf der Grundlage der Daten zur Veränderung des Tumorstadiums und

¹ Selumetinib bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) – Beschluss vom 7. Mai 2026

² Selumetinib bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) – Beschluss vom 7. Mai 2026

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkt: Tumorzusammenhang Über den Verlauf der Studie SPRINKLE zeigte sich zum DCO2 eine kontinuierliche Reduktion des mittleren Volumens der Zielläsion im Vergleich zu Baseline, gemessen mittels volumetrischer Magnetresonanztomographie (MRT). Die prozentuale Veränderung des Volumens der Zielläsion gegenüber Baseline betrug zu Zyklus 25 -19,78 %. Die durchschnittliche beste erreichte prozentuale Volumenreduktion aller Patienten lag bei -20,03 % zum DCO2. Im Verlauf der Studie konnte unter der Behandlung mit Selumetinib bei allen Patienten (100 %) eine Volumenreduktion erzielt werden. Bei 55,6 % (20/36) der Patienten konnte eine Reduktion von über 20 % beobachtet werden, bei 13,9 % (5/36) der Patienten eine Reduktion des Tumorzusammenhangs um mehr als 40 % [9]. Die in der Studie SPRINKLE nachgewiesene Volumenreduktion der PN adressiert eines der primären Therapieziele im AWG. Eine Spontanremission der Erkrankung im natürlichen Verlauf kann mit ausreichend großer Sicherheit ausgeschlossen werden. PD Dr. Farschtschi, Leiter der Neurofibromatose-Ambulanz und Tagesklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, und Professor Dr. Rosenbaum, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Sana Kliniken Duisburg, stellten in den	zu chronischen Schmerzen, Schmerzspitzen und Nebenwirkungen für Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für Erwachsene festgestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erachtet diese Daten als übertragbar auf die hier zu betrachtende Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren. <u>Bewertung</u> <i>Endpunktübergreifende Betrachtung der Ergebnisse der Studie SPRINKLE</i> Mit dem im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten 2. Datenschnitt hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie SPRINKLE ist eine vergleichende Bewertung der vorgelegten Daten nicht möglich. Die Daten sind daher grundsätzlich nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Eine Ausnahme bildet hierbei der Morbiditätsendpunkt Volumenänderung der Zielläsion. Als Zielläsion wurde das klinisch relevanteste, inoperable PN definiert, welches mittels

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anhörungen zu den Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib dar, dass Schwankungen im Tumorumfang vorkommen können, schließen Spontanremissionen jedoch aus [32-34]. Die Reduktion des Volumens sowie die Ausprägung der Erkrankung geht mit einem positiven Effekt auf die Symptomatik sowie äußerliche Entstellungen einher. Für die bewertungsrelevante Population (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) zeigen sich hinsichtlich des Endpunkts Tumorumfangänderung altersbedingte Unterschiede im Vergleich zur Gesamtpopulation (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren). Diese Unterschiede sind insbesondere auf die Wachstumsdynamik im frühen Kindesalter mit raschen Volumenzunahmen sowie die durch Wachstumshormone bedingten Wachstumsprozesse zurückzuführen. In der Literatur wird von einer höheren Variabilität der Wachstumsraten, einer Heterogenität der Erkrankung sowie ein häufigeres Auftreten schnell wachsender PN bei jüngeren Patienten berichtet [10-12]. Die ausgeprägte Wachstumsdynamik wird durch die Auswertungen der Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren im Vergleich zu den Kindern im Alter von drei bis unter sieben Jahren in Studie SPRINKLE deutlich (siehe Tabelle 12 und Tabelle 33 im Anhang zur Stellungnahme) [31]. Vor dem Hintergrund der zugrunde liegenden Wachstumsdynamik im frühen Kindesalter ist auch zu berücksichtigen, dass das gleichzeitige Wachstum des Kindes und	volumetrischer 3D-MRT-Messung erfasst werden konnte. Der Endpunkt wurde als sekundärer Endpunkt in der Studie SPRINKLE erhoben und als Volumenänderung der Zielläsion gegenüber Baseline, gemessen mittels volumetrischen 3D-MRT, operationalisiert. Basierend auf den Äußerungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung kann beim vorliegenden Krankheitsbild und -stadium davon ausgegangen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine Spontanremissionen auftreten. Aufgrund der teilweise äußeren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich zum Teil in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren, aber auch durch Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumoren gekennzeichnet sein können, liegt in der vorliegenden Indikation ein Sonderfall vor. Daher wird der Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion in der vorliegenden Indikation als patientenrelevanter Endpunkt erachtet, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass die Tumorgöße relevant reduziert wird. In der vorliegenden Bewertung bildet der Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion daher eine Ausnahme und wird vorliegend für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In der SPRINKLE-Studie konnte eine Reduktion der Zielläsion (beste erreichte prozentuale Volumenänderung) von –10 % gezeigt werden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	des Tumors dazu führen kann, dass die Tumorzunahme den tatsächlichen Behandlungseffekt tendenziell unterschätzt. Für die bewertungsrelevante Population zeigen die Volumenzunahmen im natürlichen Krankheitsverlauf eine hohe Wachstumsdynamik um mehr als 20 % pro Jahr [10, 11]. Diese Volumenzunahme ist unmittelbar mit der Entwicklung klinisch relevanter Morbiditäten assoziiert [12]. Da insbesondere Sehverlust, Skelettdeformitäten und motorische Einschränkungen bei Manifestation im frühen Kindesalter irreversibel sind [28], ist bereits eine Stabilisierung oder eine geringfügige Reduktion, die ohne Therapie nicht zu erwarten wäre [19], von hoher klinischer Bedeutung. Sie verhindert oder verzögert die Entwicklung neuer Morbiditäten in einem kritischen Entwicklungsalter, in dem ohne Therapie ausschließlich eine Progression zu erwarten wäre [10, 32-34]. Diese Unterschiede implizieren jedoch nicht, dass es sich um ein grundsätzlich anderes Erkrankungsbild oder eine Erkrankung mit abweichender Ursache handelt oder dass die Therapie mit Selumetinib im frühen Kindesalter weniger wirksam ist, sondern unterstreichen vielmehr den erhöhten Therapiebedarf bei diesen Patienten [10, 28]. Weiterhin zeigen die beiden Studien zu Selumetinib SPRINT und SPRINKLE bei Kindern ab drei Jahren konsistente Ergebnisse. Endpunkt: Ansprechen	Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe besteht zunächst grundsätzlich die Frage, inwieweit es sich um einen Effekt der Behandlung handelt. Die Ergebnisse sind ferner aufgrund der großen patientenindividuellen Schwankungen sowie durch die geringe Zahl der Studienteilnehmer mit weiteren Unsicherheiten behaftet. Zudem wird, bedingt durch die Operationalisierung des Endpunkts, nicht erfasst, wie sich die Behandlung mit Selumetinib auf weitere vorhandene plexiforme Neurofibrome auswirkt, die nicht als Zielläsionen eingestuft wurden. Darüber hinaus ist es aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht möglich, natürlich auftretende Schwankungen (z. B. aufgrund des Flüssigkeitsgehalts im Tumor durch externe Faktoren) von seit Studieneinschluss beobachteten Veränderungen abzugrenzen. Eine Volumenreduktion der Tumoren in diesem Anwendungsgebiet ist jedoch grundsätzlich als ein Therapieziel zu betrachten. Das Volumen der PN stellt die relevante Ausprägung der Erkrankung dar und ist ursächlich für eine gegebenenfalls bestehende Symptomatik mit Funktionseinschränkungen und kann ferner mit Entstellung einhergehen. Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorzunahmes gegenüber Baseline feststellen,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Objektive Ansprechrate (ORR) Die ORR betrug 38,9 % (14/36) unter Selumetinib zum DCO2. Zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren MRT-Untersuchung vor dem Datenschnitt wiesen alle 14 Patienten weiterhin ein Ansprechen auf [9]. Zeit bis zum Ansprechen (TTR) Für den Endpunkt TTR wurden Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen (engl. Complete Response, CR) oder partiellen Ansprechen (engl. Partial Response, PR) berücksichtigt [35]. Zum DCO2 lag die mediane TTR bei 4,14 Zyklen. Zum Zyklus 4 hatten 85,71 % der Patienten noch kein bestätigtes CR oder PR erreicht. Zum Zyklus 8 betrug dieser Anteil 35,71 % und verringerte sich im weiteren Studienverlauf auf 7,14 % bis Zyklus 18 [9]. Bestes objektives Ansprechen (BOR) 97,3 % der Patienten wiesen entweder eine (un-)bestätigte PR oder eine stabile Erkrankung unter der Behandlung mit Selumetinib auf. Ein bestätigtes PR konnte bei 38,9 % (14/36), ein unbestätigtes PR bei 16,7 % (6/36) sowie eine stabile Erkrankung bei 41,7 % (15/36) der Patienten unter der Behandlung mit Selumetinib festgestellt werden. Ein CR trat bei keinem Patienten auf. Eine	womit ein Vorteil für Selumetinib im Endpunkt Veränderung des Tumorzumens festgestellt wird. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten liegen keine geeigneten Daten vor. Die Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Studie SPRINKLE werden ergänzend dargestellt. Die Behandlung mit Selumetinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression der plexiformen Neurofibrome oder einer inakzeptablen Toxizität. <i>Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien SPRINT und KOMET</i> Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bilden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie SPRINKLE. Demgegenüber basierte die Zulassung von Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet auf den Ergebnissen des 1. Datenschnitts der Studie SPRINKLE in den Endpunktkategorien Mortalität und Sicherheit sowie zur Pharmakokinetik. Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Krankheitsprogression wurde bei einem Patienten (2,8 %) beobachtet. Alle eingeschlossenen Patienten waren hinsichtlich des Tumoransprechens beurteilbar [9]. Zeit bis zum Progress (TTP) Die mediane TTP wurde zum Zeitpunkt des DCO2 noch nicht erreicht. Da unter der Behandlung mit Selumetinib keine Todesfälle auftraten, entsprechen die Ergebnisse den Ergebnissen zum PFS [9]. Dauer des Ansprechens (DOR) Bei den 14 Patienten mit bestätigtem PR wurde zum Zeitpunkt des DCO2 keine Krankheitsprogression beobachtet. Die mediane DOR wurde daher nicht erreicht. Das bestätigte Ansprechen bestand bei allen 14 Patienten mindestens 4 Monate nach Beginn des Ansprechens, bei 12 Patienten (85,7 %) mindestens 8 Monate, bei neun Patienten (64,3 %) mindestens 12 Monate und bei sieben Patienten (50,0 %) mindestens 18 Monate [9]. Für die bewertungsrelevante Population (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) zeigen sich hinsichtlich des Endpunkts Ansprechen altersbedingte Unterschiede im Vergleich zur Gesamtpopulation (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter	Selumetinib³ ist ferner zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie SPRINT als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen älteren Patientenpopulationen auf die Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren herangezogen wurde. Dabei führte die EMA eine populations-pharmakokinetische (Pop-PK) Modellierung mit Daten von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen (Studie SPRINT; Referenzpopulation) sowie von Kindern ab 1 Jahr bis unter 7 Jahren (Studie SPRINKLE; Zielpopulation) durch. Die von der EMA vorgenommene Extrapolation der Wirksamkeitsdaten beruht damit primär auf Modellierungen zur Exposition und nicht auf klinischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Bei NF1 handelt es sich um eine klinisch heterogene genetische Erkrankung, die durch fortschreitende kutane, neurologische, skelettale und neoplastische Manifestationen gekennzeichnet ist und durch Mutationen im NF1-Tumorsuppressorgen (17q11.2) verursacht wird. Die pathophysiologischen Hintergründe sind für die hier relevante Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch.

³ European Medicines Agency. Koselugo; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/koselugo-h-c-005244-x-0018-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sieben Jahren). Diese Unterschiede wurden bereits im Zusammenhang mit dem Endpunkt <i>Tumorvolumenänderung</i> dargestellt und gelten gleichermaßen für den vorliegenden Endpunkt, der auf dem Tumorzellen basiert. Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS) Zum Zeitpunkt des DCO2 wiesen insgesamt acht Patienten (22,2 %) eine Krankheitsprogression unter Selumetinib auf; bei sieben dieser Patienten betraf die Progression die Zielläsion. Kein Patient verstarb im Verlauf der Studie und keiner der Studienteilnehmer entwickelte ein neues PN. Das mediane PFS wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht. Nach 24 Zyklen wiesen 82,68 % der Patienten (geschätzt mittels Kaplan-Meier (KM)-Methode) keinen Krankheitsprogress auf [9]. Für die bewertungsrelevante Population (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) zeigen sich hinsichtlich des Endpunkts PFS altersbedingte Unterschiede im Vergleich zur Gesamtpopulation (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren). Diese Unterschiede wurden bereits im Zusammenhang mit dem Endpunkt <i>Tumorzellenänderung</i> dargestellt und gelten gleichermaßen für den vorliegenden Endpunkt, der auf dem Tumorzellen basiert. Endpunkt: Schmerz mittels GIC-pNF (elternberichtet)	Laut den Äußerungen der klinischen Experten ist die Tumorzellenwachstumsgeschwindigkeit im frühen Kindesalter wiederum deutlich höher als bei älteren Patientinnen und Patienten. Zudem wurde von den klinischen Experten erläutert, dass insbesondere Schmerzen in der hier relevanten Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren wesentlich seltener auftreten als bei älteren Patientinnen und Patienten. Insgesamt ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien SPRINT und KOMET auf die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie SPRINKLE daher eingeschränkt. Gleichwohl stützen die gleichgerichteten Ergebnisse bei der angrenzenden Patientenpopulation Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche aus der Studie SPRINT die Ergebnisse der Studie SPRINKLE zum Endpunkt Tumorzellenänderung bei Kindern zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren. <u>Gesamtbewertung</u> In der vorliegenden Datenkonstellation ist trotz des einarmigen Studiendesigns eine Ableitung eines Zusatznutzens von Selumetinib zur Behandlung von Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) möglich.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Global Impression of Change for PN-related Pain (GIC-pNF) wird zur Erfassung der Veränderung des PN-bedingten Schmerzes der Teilnehmenden seit der letzten Visite eingesetzt. Es wurde aufgrund des Alters der Patienten die elternberichtete Version des Instruments verwendet. Bis einschließlich Zyklus 25 wiesen zu allen Zeitpunkten mindestens 20 % der Patienten eine Veränderung von „deutlich besser“ und mindestens 8 % der Patienten eine Veränderung von „moderat besser“ gegenüber der letzten Visite auf. Zu allen Zeitpunkten wurde bei mindestens 34,3 % der Patienten eine Veränderung von „moderat besser“ bis „deutlich besser“ berichtet. Die Rücklaufquote lag zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 90 % (bezogen auf die Anzahl der Patienten, bei denen eine Erhebung des GIC-pNF vorgesehen war) [9]. Für die bewertungsrelevante Population (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) zeigen sich hinsichtlich des Endpunkts Schmerz mittels GIC-pNF konsistente Ergebnisse im Vergleich zur Gesamtpopulation (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren). Endpunkt: Schmerz mittels GIS-pNF (elternberichtet)	Basierend auf den Äußerungen der klinischen Experten kann beim vorliegenden Krankheitsbild und -stadium davon ausgegangen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine Spontanremissionen auftreten. Ferner ist die Tumorwachstumsgeschwindigkeit insbesondere im frühen Kindesalter deutlich höher als bei älteren Patientinnen und Patienten. Auf Endpunktebene lässt sich daher trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Selumetinib im Endpunkt Veränderung des Tumorumfanges vorliegt. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine geeigneten Daten vor. Somit lässt sich auch eine Abwägung mit potenziellen Nachteilen in der Gesamtbewertung nicht vornehmen. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens wird erschwert durch die großen patientenindividuellen Schwankungen, die geringe Zahl der Studienteilnehmer und den Vergleich gegenüber Baseline. Demgegenüber werden die Ergebnisse der Studie SPRINKLE zur Tumorumfangreduktion durch die gleichgerichteten Ergebnisse der

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zur Erfassung der PN-assoziierten schmerzbezogenen Verhaltensweisen kam der Global Impression of Severity for PN-related Pain (GIS-pNF) zum Einsatz. Es wurde aufgrund des Alters der Patienten die elternberichtete Version des Instruments eingesetzt. Bis einschließlich Zyklus 25 zeigte sich zu allen Erhebungszeitpunkten eine Reduktion der mittleren Veränderung des GIS-pNF-Schmerzscore gegenüber Baseline. Zu Studienbeginn wiesen drei Patienten (8,8 %) mäßige Schmerzsymptome und ein Patient (2,9 %) starke Schmerzsymptome auf. Ab Zyklus 2 und zu allen nachfolgenden Erhebungszeitpunkten, mit Ausnahme von Zyklus 5, wurden keine starken Schmerzsymptome mehr berichtet. Der Anteil an Patienten ohne Schmerzen stieg von 22 Patienten (64,7 %) zu Baseline auf 29 Patienten (82,9 %) zu Zyklus 25. Die Rücklaufquoten lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 90 % (bezogen auf die Anzahl der Patienten, bei denen eine Erhebung des GIS-pNF vorgesehen war) [9]. Für die bewertungsrelevante Population (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) zeigen sich hinsichtlich des Endpunkts Schmerz mittels GIS-pNF konsistente Ergebnisse im Vergleich zur Gesamtpopulation (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren).	Studie SPRINT in der direkt angrenzenden Patientenpopulation der Kinder ab 3 Jahren und Jugendlichen gestützt. Das Ausmaß des Zusatznutzen lässt sich vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage somit nicht quantifizieren. Im Ergebnis wird in der vorliegenden Bewertungssituation für Selumetinib bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist. Der Vorteil von Selumetinib in der relevanten Reduktion des Tumorzellvolumens wird im Vergleich zu Baseline festgestellt. Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	2.1.3. Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Endpunkt: PedsQL (elternberichtet) Die Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) 4.0 Generic Core Scales wurden für Patienten im Alter von zwei Jahren zum Zeitpunkt der Erhebung herangezogen. Die PedsQL 3.0 Infant Scales wurden für Patienten verwendet, die zum Zeitpunkt der Erhebung unter zwei Jahre alt waren [35]. In dieser Studie wurden aufgrund des Alters der Patienten die elternberichteten Fragebögen des PedsQL verwendet. Für den elternberichteten PedsQL zeigten sich im Vergleich zur Baseline keine statistisch signifikanten Unterschiede. In der Gesamtpopulation der Studie SPRINKLE lagen die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits zu Baseline auf einem hohen Niveau. Unter der Behandlung mit Selumetinib blieb die Lebensqualität der Patienten über den Beobachtungszeitraum hinweg insgesamt erhalten. Die Rücklaufquoten lagen zu allen Erhebungszeitpunkten bei über 80 %, bezogen auf die Anzahl der Patienten, bei denen eine Erhebung des PedsQL vorgesehen war [9]. Für die bewertungsrelevante Population (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) zeigen sich hinsichtlich des Endpunkts PedsQL altersbedingte Unterschiede im Vergleich zur	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gesamtpopulation (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren). Diese sind auf den Therapiebeginn in einem frühen Krankheitsstadium zurückzuführen, in dem die PN-assoziierte Symptomatik weniger stark ausgeprägt ist und somit geringere Beeinträchtigungen der Lebensqualität bestehen. Der frühzeitige Einsatz von Selumetinib wirkt präventiv, indem eine rasche Zunahme des Tumorumfanges und die damit einhergehende Symptomatik verhindert werden. Dies zeigt sich im Erhalt der Lebensqualität auf hohem Niveau. 2.2. Endpunktkategorie: Sicherheit Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE) <i>Gesamtraten UE</i> In der Studie SPRINKLE trat zum DCO2 bei allen Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE auf. Bei 11,1 % (4/36) der Studienpopulation wurde ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) beobachtet (siehe Tabelle 2 im Anhang zur Stellungnahme) [31]. Eine Dosisreduktion war bei 8,3 % (3/36) der Patienten aufgrund von UE erforderlich. Bei 44,4 % der Patienten (16/36) war eine Therapieunterbrechung notwendig. Alle Patienten konnten die Behandlung fortsetzen, und kein Patient brach die Behandlung mit Selumetinib aufgrund eines UE ab (siehe Tabelle 2 im Anhang zur	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stellungnahme) [31]. In der Studie SPRINKLE wurde das Auftreten neuer Symptome oder das Fortschreiten bestehender Symptome von PN bei NF1 als Fortschreiten der Erkrankung und nicht als UE betrachtet. Ereignisse, die eindeutig auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen waren, wurden während der Studie nicht als UE gemeldet [36]. Aus diesem Grund wurde auf Analysen der UE-Gesamtraten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen verzichtet. Gesamtraten UE differenziert nach Schweregrad Bei 25,0 % der Patienten (9/36) trat mindestens ein schweres UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3) auf. Alle diese Ereignisse waren von CTCAE Grad 3. UE CTCAE Grad 4 oder Grad 5 traten im Verlauf der Studie nicht auf (siehe Tabelle 2 im Anhang zur Stellungnahme) [31]. UE nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten Im Beobachtungszeitraum traten bei allen Patienten UE auf. Es wurden u. a. in den folgenden häufigsten Systemorganklassen (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugten Begriffen (engl. Preferred Term, PT) bei mindestens 10 % der Patienten Ereignisse beobachtet: In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten die PT Follikulitis, Gastroenteritis, Nasopharyngitis, Mittelohrentzündung, Paronychie, Rhinitis und Infektion der oberen	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Atemwege. In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten die PT Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhö, Stomatitis und Erbrechen auf. In der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes wurden die PT Alopezie, trockene Haut, Ekzem, Erythem, Änderungen der Haarfarbe, Pruritus, Ausschlag und Ausschlag makulo-papulös beobachtet. In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten die PT Ermüdung und Fieber auf. In der SOC Untersuchungen traten die PT Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht auf. Weitere SOC und PT sind in Tabelle 3 im Anhang zur Stellungnahme dargestellt [31]. Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten Im Beobachtungszeitraum berichteten neun Patienten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (siehe Tabelle 2 im Anhang zur Stellungnahme) [31]. Bei vier dieser Patienten (11,1 %) traten Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf, bei zwei der Patienten (5,6 %) traten Ereignisse in der SOC Untersuchungen auf. Die anderen Patienten erlitten schwere UE, die jeweils anderen SOC zugeordnet wurden (siehe Tabelle 4 im Anhang zur Stellungnahme) [31]. Lediglich der PT Paronychie überschritt mit 5,6 % die Relevanzschwelle von 5 %. Damit zeigten sich nur vereinzelte, nicht	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PT-spezifische Häufungen schwerer UE (siehe Tabelle 4 im Anhang der Stellungnahme) [31]. SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten Während des Beobachtungszeitraums wurden bei vier Patienten SUE beobachtet (siehe Tabelle 2 im Anhang zur Stellungnahme) [31]. Bei drei dieser Patienten (8,3 %) traten Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Bei einem weiteren Patienten trat ein SUE auf, das einer anderen SOC zugeordnet wurde (siehe Tabelle 5 im Anhang zur Stellungnahme) [31]. Die einzelnen Ereignisse entfielen auf unterschiedliche PT, in keinem PT wurde die 5 %-Schwelle erreicht. Aufgrund der geringen Fallzahl und der verteilten Zuordnung über verschiedene PT ergeben sich keine Hinweise auf eine gehäufte oder spezifische Belastung durch SUE (siehe Tabelle 5 im Anhang zur Stellungnahme) [31]. Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT In der Studie SPRINKLE hat kein Patient die Behandlung mit Selumetinib aufgrund eines UE abgebrochen (siehe Tabelle 6 im Anhang zur Stellungnahme) [31].	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die bewertungsrelevante Population (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) zeigen sich hinsichtlich des Endpunkts unerwünschte Ereignisse konsistente Ergebnisse im Vergleich zur Gesamtpopulation (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren). 2.3. Beschreibung des Zusatznutzens Die Ergebnisse der Studie SPRINKLE zum DCO2 untermauern den therapielevanten Nutzen von Selumetinib für die bewertungsrelevante Population. Mit einem Beobachtungszeitraum von 25 Zyklen (entspricht einer Behandlungsdauer von fast zwei Jahren) und Daten zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit, steht somit eine belastbare Datenbasis zur Verfügung, die den Nutzen der Behandlung mit Selumetinib belegt. Unter der Behandlung mit Selumetinib zeigte sich eine klinisch relevante Reduktion des Tumorstadiums, trotz der in dieser Altersgruppe ausgeprägten Wachstumsdynamik, die zu einer Unterschätzung des Behandlungseffekts führen kann. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb über den Beobachtungszeitraum insgesamt auf hohem Niveau erhalten. Dies stellt bei einer progressiven Erkrankung wie der NF1 mit rascher Tumorstadiumprogression im Kleinkindalter einen klinisch relevanten	

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzen dar, da ohne Behandlung eine weitere Verschlechterung der PN-assoziierten Symptomatik zu erwarten wäre. Die Daten zur Sicherheit zum DCO2 bestätigen die positiven Studienergebnisse aus dem DCO1. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert und somit wird das bereits bekannte Sicherheitsprofil im Rahmen des DCO2 bestätigt. Es ergaben sich im Rahmen des DCO2 ausgeprägte, klinisch relevante und konsistente Effekte im Hinblick auf den therapierelevanten Nutzen bei gleichzeitig gut handhabbarem Sicherheitsprofil von Selumetinib. Diese Effekte bleiben auch unter Berücksichtigung altersbedingter Unterschiede konsistent bestehen. Zusammenfassend ist sowohl die eigenständige Bewertung der Studie SPRINKLE als auch der Evidenztransfer aus den Studien SPRINT und KOMET auf die bewertungsrelevante Population der Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren sachgerecht. Die zugrundeliegende Pathophysiologie sowie die zVT (BSC) sind über alle Altersgruppen hinweg identisch. Darüber hinaus liegt mit der Studie SPRINKLE eigene klinische Evidenz für die bewertungsrelevante Population vor, sodass die Gesamtheit der Daten die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens rechtfertigt.	

Literaturverzeichnis

1. AstraZeneca. Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 01.2026. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 03.06.2026]. 2026.
2. AstraZeneca. Koselugo® 5 mg / 7,5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel: Fachinformation [online]. Stand: 01.2026. URL: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff: 03.06.2026]. 2026.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). Vorgangsnummer 2021-08-15-D-714 [online]. Stand: 15.08.2021. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/726/> [Zugriff: 02.06.2026]. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Neurofibromatose Typ 1 (≥ 3 bis < 18 Jahre)). Vorgangsnummer 2025-11-15-D-1265 [online]. Stand: 15.11.2025. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1284/> [Zugriff: 02.06.2026]. 2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neues Anwendungsgebiet: Neurofibromatose Typ 1 (≥ 18 Jahre)). Vorgangsnummer 2025-11-15-D-1266 [online]. Stand: 15.11.2025. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1283/> [Zugriff: 02.06.2026]. 2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). Vorgangsnummer 2023-07-01-D-959 [online]. Stand: 01.07.2023. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/964/> [Zugriff: 02.06.2026]. 2023.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 2239. Selumetinib. Plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, 1 bis < 3 Jahre – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A26-09 [online]. Stand: 13.05.2026. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9599/2026-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-1285.pdf [Zugriff: 18.05.2026]. 2026.
8. Alexion Pharma Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Selumetinib (Koselugo®). Modul 4 C. Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren bei Neurofibromatose Typ 1 [online]. Stand: 04.02.2026. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9594/2026_02_04_Modul4C_Selumetinib.pdf [Zugriff: 02.06.2026]. 2026.

9. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00004: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). Addendum 1 Clinical Study Report (DCO2 Analysis). Data on File. Stand: 07.04.2026. 2026.
10. Akshintala, S., Baldwin, A., Liewehr, D. J., Goodwin, A., Blakeley, J. O. et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncology* 2020; 22(9): 1368-78.
11. Dombi, E., Solomon, J., Gillespie, A. J., Fox, E., Balis, F. M. et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology* 2007; 68(9): 643-7.
12. Gross, A. M., Singh, G., Akshintala, S., Baldwin, A., Dombi, E. et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro-Oncology* 2018; 20(12): 1643-51.
13. Darrigo Junior, L. G., Sonaglio, V., Ferman, S. E., Caran, E., Filho, N. P. C. et al. Consensus on Malignant and Benign Tumors in Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1: On Behalf of the Brazilian Society of Pediatric Oncology (SOBOPE). *Curr Oncol* 2025; 32(12).
14. Tahiri, I., Bourial, A., Lahlou, W., Rghioui, M., Hajjij, A. et al. Strangled by His Nerves- Cervical Plexiform Neurofibroma With Infantile Spinal Neurofibromatosis: Case Report in a 14 Years Old Child. *Clin Med Insights Case Rep* 2023; 16: 11795476231164380.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V Selumetinib (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Neurofibromatose Typ 1 (≥ 3 bis < 18 Jahre)) [online]. Stand: 07.05.2026. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12603/2026-05-07_AM-RL-XII_Selumetinib_D-1265_TrG.pdf [Zugriff: 02.06.2026]. 2026.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selumetinib (Neues Anwendungsgebiet: Neurofibromatose Typ 1 (≥ 18 Jahre)) [online]. Stand: 07.05.2026. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-12604/2026-05-07_AM-RL-XII_Selumetinib_D-1266_TrG.pdf [Zugriff: 02.06.2026]. 2026.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)) [online]. Stand: 21.12.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10062/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_TrG.pdf [Zugriff: 02.06.2026]. 2023.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). [online]. Stand: 03.02.2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf [Zugriff: 02.06.2026]. 2022.
19. Adeyemi, A., Gross, A. M., Baldwin, A., Dombi, E., Widemann, B. C. et al. Selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma: Propensity score analysis of SPRINT vs. natural history control arm. *Neurooncol Adv* 2025; 7(1): vdaf101.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ivacaftor/Tezacaftor/Elexacaftor (Neues Anwendungsgebiet: Zystische Fibrose, Kombinationsbehandlung mit Ivacaftor, ≥ 2 Jahre, Nicht-Klasse-I-Mutation (keine F508del-Mutation und keine Gating-Mutation)). Vorgangsnummer 2025-05-01-D-1194 [online]. Stand: 01.05.2025. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1215/> [Zugriff: 02.06.2026]. 2025.
21. Bergqvist, C., Servy, A., Valeyrie-Allanore, L., Ferkal, S., Combemale, P. et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2020; 15(1): 1-23.
22. Carton, C., Evans, D. G., Blanco, I., Friedrich, R. E., Ferner, R. E. et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023; 56(101818): 1-19.
23. Ferner, R. E., Huson, S. M., Thomas, N., Moss, C., Willshaw, H. et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of Medical Genetics* 2007; 44(2): 81-8.
24. Matthies, C., Antoniadis, G., Dengler, N., Heinen, C., König, R. et al. S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren [online]. Stand: 31.05.2022. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html> [Zugriff: 03.06.2026]. 2022.
25. Carroll, S. L., Ratner, N. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? *Glia* 2008; 56(14): 1590-605.
26. Lai, J.-S., Jensen, S. E., Patel, Z. S., Listernick, R., Charrow, J. Using a qualitative approach to conceptualize concerns of patients with neurofibromatosis type 1 associated plexiform neurofibromas (pNF) across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2017; 173A(1): 79-87.
27. Lai, J. S., Jensen, S. E., Charrow, J., Listernick, R. Patient Reported Outcomes Measurement Information System and Quality of Life in Neurological Disorders

- Measurement System to Evaluate Quality of Life for Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibroma. J Pediatr 2019; 206: 190-6.
28. Prada, C. E., Rangwala, F. A., Martin, L. J., Lovell, A. M., Saal, H. M. et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. J Pediatr 2012; 160(3): 461-7.
 29. Needle, M. N., Cnaan, A., Dattilo, J., Chatten, J., Phillips, P. C. et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. J Pediatr 1997; 131(5): 678-82.
 30. Food and Drug Administration (FDA). FDA approves selumetinib for neurofibromatosis type 1 with symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas [online]. Stand: 13.04.2020. URL: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-selumetinib-neurofibromatosis-type-1-symptomatic-inoperable-plexiform-neurofibromas> [Zugriff: 08.03.2026]. 2020.
 31. Alexion Pharma Germany GmbH. Anhang zur Stellungnahme. Studie SPRINKLE 2. Datenschnitt vom 16. Dezember 2025. Data on file. Stand: 04.06.2026 [online]. 2026.
 32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Selumetinib (D-959) [online]. Stand: 06.11.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-964/2023-11-06_Wortprotokoll_Selumetinib_D-959.pdf [Zugriff: 03.06.2026]. 2023.
 33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Selumetinib [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-726/2021-12-21_Wortprotokoll_Selumetinib_D-714.pdf [Zugriff: 03.06.2026]. 2021.
 34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Selumetinib (D-1265 + D-1266) [online]. Stand: 23.03.2026. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1284/2026-03-23_Wortprotokoll_Selumetinib_D-1265.pdf [Zugriff: 03.06.2026]. 2026.
 35. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan – A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). Version 3.0. Data on File. Stand: 29.04.2024. 2024.
 36. AstraZeneca. Clinical Study Protocol – D1346C00004: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). Version 5.0. Data on File. Stand: 15.03.2024. 2024.

5.2 Stellungnahme von PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Datum	22. Juni 2026
Stellungnahme zu	Selumetinib (Koselugo)
Stellungnahme von	PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Notwendigkeit von Systemtherapien bei NF1: NF1-PN sind nicht mit onkologischen Indikationen vergleichbar. Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist eine komplexe genetisch bedingte Multisystem-Tumorprädispositionserkrankung mit einer Inzidenz von mind. 1 zu 3000 ¹. Ca. 50% der Patienten sind von der Ausbildung plexiformer Neurofibrome (PN) betroffen ^{2, 3}. Diese gutartigen Tumore zeichnen sich durch eine kongenitale Anlage und ein lebenslanges Wachstum aus. Mit einer Lebenszeitwahrscheinlichkeit von 10 bis 15% können diese zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST) entarten ⁴⁻⁷. Als Zwischenschritt kann es zur Bildung atypischer Neurofibrome bzw. atypischer neurofibromatöser Neoplasien unklaren biologischen Potenzials (ANNUBP) kommen ⁸. PN sind sowohl diagnostisch herausfordernd, insbesondere bei kleinen Kindern und können lange Zeit asymptomatisch und schlecht erkennbar bleiben ⁹⁻¹¹. In manchen Fällen infiltrieren diese Tumoren jedoch weit in gesundes Gewebe und führen zu Funktionsverlust, Schmerzen, Organkompromittierung und/oder Mobilitätsverlust. Asymptomatische PN müssen nicht zwingend behandelt werden, insbesondere wenn sie langfristig klinisch und bildmorphologisch stabil erscheinen ^{12, 13}. In einigen wenigen Fällen kommt eine antizipatorische chirurgische Behandlung in Betracht ¹⁴⁻¹⁷. Symptomatische PN sollten behandelt werden ¹². Primär kommt hierfür eine chirurgische	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlung in Frage ^{1, 12, 16}. In vielen, wenn nicht in meisten Fällen, ist eine vollständige chirurgische Resektion nicht möglich und medizinisch auch nicht indiziert. Vor dem Hintergrund der grundsätzlich gutartigen Natur dieser Tumore stoßen chirurgische Maßnahmen jedoch bei sehr tief liegenden Tumoren und im Bereich vitaler Strukturen sowie bei großer flächiger Ausdehnung an Grenzen. Mit der Zulassung von Selumetinib ¹⁸⁻²⁰ und jüngst auch Mirdametinib ²¹ stehen medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, die zu einer signifikanten Volumenreduktion und Reduktion der assoziierten Symptome (Schmerz, Funktionsverlust, Immobilität) führen ²². Insbesondere in dieser kleinen Subgruppe unter den im Rahmen der NF1 sehr häufig vorkommenden plexiformen Neurofibromen sind Systemtherapien entscheidend, um Lebensqualität zu erhalten und gefährliche Komplikationen abzuwenden.	
Verträglichkeit und Sicherheit von Selumetinib: In den bisherigen Studien ¹⁸⁻²¹ sind keine neuen Signale bezüglich unerwünschter Wirkungen erfasst worden. Dies spiegelt sich auch in der klinischen Erfahrung wider. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen scheinen Nebenwirkungen sogar etwas schwächer ausgeprägt zu sein. Schwere Nebenwirkungen sind selten, in unserer Kohorte sind bislang keine unbeherrschbaren Nebenwirkungen aufgetreten.	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen“ S. 6 ff.:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selumetinib wie folgt bewertet: <u>Kinder zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Begründung: [...] <u>Bewertung</u> <i>Endpunktübergreifende Betrachtung der Ergebnisse der Studie SPRINKLE</i> Mit dem im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten 2. Datenschnitt hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie SPRINKLE ist eine vergleichende Bewertung der vorgelegten Daten nicht möglich. Die Daten sind daher grundsätzlich nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Eine Ausnahme bildet hierbei der Morbiditätsendpunkt Volumenänderung der Zielläsion. Als Zielläsion wurde das klinisch relevanteste, inoperable PN definiert, welches mittels volumetrischer 3D-MRT-Messung erfasst werden konnte. Der Endpunkt wurde als sekundärer Endpunkt in der Studie SPRINKLE erhoben und als Volumenänderung der Zielläsion gegenüber Baseline, gemessen mittels volumetrischen 3D-MRT, operationalisiert.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Basierend auf den Äußerungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung kann beim vorliegenden Krankheitsbild und -stadium davon ausgegangen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine Spontanremissionen auftreten. Aufgrund der teilweise äußeren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich zum Teil in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren, aber auch durch Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumoren gekennzeichnet sein können, liegt in der vorliegenden Indikation ein Sonderfall vor. Daher wird der Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion in der vorliegenden Indikation als patientenrelevanter Endpunkt erachtet, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass die Tumorgroße relevant reduziert wird. In der vorliegenden Bewertung bildet der Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion daher eine Ausnahme und wird vorliegend für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In der SPRINKLE-Studie konnte eine Reduktion der Zielläsion (beste erreichte prozentuale Volumenänderung) von –10 % gezeigt werden. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe besteht zunächst grundsätzlich die Frage, inwieweit es sich um einen Effekt der Behandlung handelt. Die Ergebnisse sind ferner aufgrund der großen patientenindividuellen Schwankungen sowie durch die geringe Zahl der Studienteilnehmer mit weiteren Unsicherheiten behaftet. Zudem wird, bedingt durch die Operationalisierung des Endpunkts, nicht erfasst, wie sich die Behandlung mit Selumetinib auf weitere vorhandene plexiforme Neurofibrome auswirkt, die nicht als Zielläsionen eingestuft wurden.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Darüber hinaus ist es aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht möglich, natürlich auftretende Schwankungen (z. B. aufgrund des Flüssigkeitsgehalts im Tumor durch externe Faktoren) von seit Studieneinschluss beobachteten Veränderungen abzugrenzen. Eine Volumenreduktion der Tumoren in diesem Anwendungsgebiet ist jedoch grundsätzlich als ein Therapieziel zu betrachten. Das Volumen der PN stellt die relevante Ausprägung der Erkrankung dar und ist ursächlich für eine gegebenenfalls bestehende Symptomatik mit Funktionseinschränkungen und kann ferner mit Entstellung einhergehen. Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Selumetinib im Endpunkt Veränderung des Tumorumfanges festgestellt wird. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten liegen keine geeigneten Daten vor. Die Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Studie SPRINKLE werden ergänzend dargestellt. Die Behandlung mit Selumetinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression der plexiformen Neurofibrome oder einer inakzeptablen Toxizität. [...]
Möglichkeit von kombinierten Therapien:	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In der Kohorte der NF1-Patienten besteht eine ausgeprägte Variabilität von Symptomen, sodass eine individuelle Risikoeinschätzung und Therapieplanung erfolgen muss. In einer Subgruppe der Patienten ist der Leidensdruck als sehr hoch einzuordnen, was sich nicht nur durch die in den Studien genannten Endpunkte widerspiegelt, sondern durch eine Vielzahl klinischer und funktioneller Einschränkungen. Hier sind sowohl medikamentöse als auch chirurgische Kombinationstherapien notwendig ^{23, 24}.	
Endpunktbewertung: Der individuelle Nutzen und damit auch der zu diskutierende Zusatznutzen sind in Abhängigkeit der jeweiligen spezifischen Symptome zu betrachten. Da die Variabilität der Symptome hoch ist, bilden die bisherigen Studien nur einen Teil der mittlerweile in der klinischen Erfahrung dargestellten Therapieeffekte ab. a) Volumetrie ^{25, 26}: Volumetrische Erfassung von NF1-PN ist der Goldstandard zur objektiven Überprüfung von NF1-PN in Studien. In der klinischen Routine ist eine vollständige volumetrische Erfassung nicht immer möglich, kann aber in kritischen Therapieentscheidungen zusätzlicher Surrogatmarker für das Ansprechen darstellen. b) Lebensqualität ²⁷: Die Erfassung der PN-bezogenen Lebensqualität ist schwierig. Gleiches trifft auch auf subjektive Parameter wie Schmerz zu. Auch hier muss zwischen Studienregularien und klinischer Routine unterschieden werden c) Funktionelle Defizite: Funktionelle Defizite sind in der klinischen Erfahrung der relevanteste Indikationsgrund für die Indikation	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen“ S. 6 ff.:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selumetinib wie folgt bewertet: <u>Kinder zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Begründung: <u>Datengrundlage</u> Für die Nutzenbewertung von Selumetinib bei Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) legt der

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
von Systemtherapien. Diese können neurologische, orthopädische oder organbezogene Defizite sein, die je nach Tumorlokalisation und -größe sehr unterschiedlich sind. Hier sehen wir in der klinischen Erfahrung bei kleinen Subgruppen weit über die Studieneffekte hinausgehende Verbesserungen (Beispiel: Querschnitt bei multisegmentalen spinalen und neuroforaminalen NF1-PN).	pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Studien SPRINKLE, SPRINT und KOMET vor. <i>Studie SPRINKLE</i> Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine einarmige, offene Phase I/II-Studie, die Selumetinib in Granulatform bei Kindern ab 1 Jahr bis unter 7 Jahren mit PN bei NF1 untersucht. Im Dossier wurde der 1. Datenschnitt vom 8. April 2024 vorgelegt, der Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität und Sicherheit enthält. Im Stellungnahmeverfahren wurde überdies der 2. Datenschnitt vom 16. Dezember 2025 vorgelegt, der Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit enthält. <i>Studien SPRINT und KOMET</i> Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige, offene Phase I/II-Studie, die Selumetinib in Kapselform bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit PN bei NF1 untersucht. Bei der Studie KOMET handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, die Selumetinib-Kapseln bei Erwachsenen mit PN bei NF1 gegenüber Placebo untersucht. Die Studien SPRINT (Phase II, Stratum 1, Datenschnitt vom 31. März 2021) und KOMET (Datenschnitte vom 5. August 2024 und 17. März 2025) werden vom pharmazeutischen Unternehmer als unterstützende Evidenz vorgelegt. Dabei nimmt der pharmazeutische Unternehmer Bezug auf die Patientenpopulationen Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	sowie Erwachsene im gleichen Anwendungsgebiet, welche in den Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib mit Beschlüssen vom 7. Mai 2026 bewertet wurden.^{4,5} Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1¹ war die einarmige Studie SPRINT, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib untersuchte. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen auf der Grundlage der Daten zur Veränderung des Tumorvolumens für Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche festgestellt. Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens für Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1² war die randomisierte, kontrollierte Studie KOMET, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib gegenüber Placebo untersuchte. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde ein geringer Zusatznutzen auf der Grundlage der Daten zur Veränderung des Tumorvolumens und zu chronischen Schmerzen, Schmerzspitzen und Nebenwirkungen für Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für Erwachsene festgestellt.

⁴ Selumetinib bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) – Beschluss vom 7. Mai 2026

⁵ Selumetinib bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) – Beschluss vom 7. Mai 2026

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pharmazeutische Unternehmer erachtet diese Daten als übertragbar auf die hier zu betrachtende Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren. <u>Bewertung</u> <i>Endpunktübergreifende Betrachtung der Ergebnisse der Studie SPRINKLE</i> Mit dem im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten 2. Datenschnitt hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie SPRINKLE ist eine vergleichende Bewertung der vorgelegten Daten nicht möglich. Die Daten sind daher grundsätzlich nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Eine Ausnahme bildet hierbei der Morbiditätsendpunkt Volumenänderung der Zielläsion. Als Zielläsion wurde das klinisch relevanteste, inoperable PN definiert, welches mittels volumetrischer 3D-MRT-Messung erfasst werden konnte. Der Endpunkt wurde als sekundärer Endpunkt in der Studie SPRINKLE erhoben und als Volumenänderung der Zielläsion gegenüber Baseline, gemessen mittels volumetrischen 3D-MRT, operationalisiert. Basierend auf den Äußerungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung kann beim vorliegenden Krankheitsbild und -stadium davon ausgegangen werden, dass im natürlichen Verlauf der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Krankheit keine Spontanremissionen auftreten. Aufgrund der teilweise äußeren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich zum Teil in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren, aber auch durch Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumoren gekennzeichnet sein können, liegt in der vorliegenden Indikation ein Sonderfall vor. Daher wird der Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion in der vorliegenden Indikation als patientenrelevanter Endpunkt erachtet, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass die Tumorgroße relevant reduziert wird. In der vorliegenden Bewertung bildet der Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion daher eine Ausnahme und wird vorliegend für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In der SPRINKLE-Studie konnte eine Reduktion der Zielläsion (beste erreichte prozentuale Volumenänderung) von –10 % gezeigt werden. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe besteht zunächst grundsätzlich die Frage, inwieweit es sich um einen Effekt der Behandlung handelt. Die Ergebnisse sind ferner aufgrund der großen patientenindividuellen Schwankungen sowie durch die geringe Zahl der Studienteilnehmer mit weiteren Unsicherheiten behaftet. Zudem wird, bedingt durch die Operationalisierung des Endpunkts, nicht erfasst, wie sich die Behandlung mit Selumetinib auf weitere vorhandene plexiforme Neurofibrome auswirkt, die nicht als Zielläsionen eingestuft wurden. Darüber hinaus ist es aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht möglich, natürlich auftretende Schwankungen (z. B. aufgrund des Flüssigkeitsgehalts im Tumor durch externe Faktoren) von seit

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studieneinschluss beobachteten Veränderungen abzugrenzen. Eine Volumenreduktion der Tumoren in diesem Anwendungsgebiet ist jedoch grundsätzlich als ein Therapieziel zu betrachten. Das Volumen der PN stellt die relevante Ausprägung der Erkrankung dar und ist ursächlich für eine gegebenenfalls bestehende Symptomatik mit Funktionseinschränkungen und kann ferner mit Entstellung einhergehen. Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Selumetinib im Endpunkt Veränderung des Tumorumfanges festgestellt wird. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten liegen keine geeigneten Daten vor. Die Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Studie SPRINKLE werden ergänzend dargestellt. Die Behandlung mit Selumetinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression der plexiformen Neurofibrome oder einer inakzeptablen Toxizität. <i>Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien SPRINT und KOMET</i> Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bilden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie SPRINKLE. Demgegenüber basierte die Zulassung von Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet auf den Ergebnissen des 1. Datenschnitts der Studie SPRINKLE in den

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunktkategorien Mortalität und Sicherheit sowie zur Pharmakokinetik. Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu Selumetinib⁶ ist ferner zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie SPRINT als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen älteren Patientenpopulationen auf die Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren herangezogen wurde. Dabei führte die EMA eine populations-pharmakokinetische (Pop-PK) Modellierung mit Daten von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen (Studie SPRINT; Referenzpopulation) sowie von Kindern ab 1 Jahr bis unter 7 Jahren (Studie SPRINKLE; Zielpopulation) durch. Die von der EMA vorgenommene Extrapolation der Wirksamkeitsdaten beruht damit primär auf Modellierungen zur Exposition und nicht auf klinischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Bei NF1 handelt es sich um eine klinisch heterogene genetische Erkrankung, die durch fortschreitende kutane, neurologische, skelettale und neoplastische Manifestationen gekennzeichnet ist und durch Mutationen im NF1-Tumorsuppressorgen (17q11.2) verursacht wird. Die pathophysiologischen Hintergründe sind für die hier relevante Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch.

⁶ European Medicines Agency. Koselugo; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/koselugo-h-c-005244-x-0018-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Laut den Äußerungen der klinischen Experten ist die Tumorwachstumsgeschwindigkeit im frühen Kindesalter wiederum deutlich höher als bei älteren Patientinnen und Patienten. Zudem wurde von den klinischen Experten erläutert, dass insbesondere Schmerzen in der hier relevanten Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren wesentlich seltener auftreten als bei älteren Patientinnen und Patienten. Insgesamt ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien SPRINT und KOMET auf die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie SPRINKLE daher eingeschränkt. Gleichwohl stützen die gleichgerichteten Ergebnisse bei der angrenzenden Patientenpopulation Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche aus der Studie SPRINT die Ergebnisse der Studie SPRINKLE zum Endpunkt Tumorzunahme bei Kindern zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren. <u>Gesamtbewertung</u> In der vorliegenden Datenkonstellation ist trotz des einarmigen Studiendesigns eine Ableitung eines Zusatznutzens von Selumetinib zur Behandlung von Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) möglich. Basierend auf den Äußerungen der klinischen Experten kann beim vorliegenden Krankheitsbild und -stadium davon ausgegangen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine Spontanremissionen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auftreten. Ferner ist die Tumorwachstumsgeschwindigkeit insbesondere im frühen Kindesalter deutlich höher als bei älteren Patientinnen und Patienten. Auf Endpunktebene lässt sich daher trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Selumetinib im Endpunkt Veränderung des Tumorumfanges vorliegt. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine geeigneten Daten vor. Somit lässt sich auch eine Abwägung mit potenziellen Nachteilen in der Gesamtbewertung nicht vornehmen. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens wird erschwert durch die großen patientenindividuellen Schwankungen, die geringe Zahl der Studienteilnehmer und den Vergleich gegenüber Baseline. Demgegenüber werden die Ergebnisse der Studie SPRINKLE zur Tumorumfangreduktion durch die gleichgerichteten Ergebnisse der Studie SPRINT in der direkt angrenzenden Patientenpopulation der Kinder ab 3 Jahren und Jugendlichen gestützt. Das Ausmaß des Zusatznutzens lässt sich vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage somit nicht quantifizieren. Im Ergebnis wird in der vorliegenden Bewertungssituation für Selumetinib bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist. Der Vorteil von Selumetinib in der relevanten Reduktion des Tumorzustand wird im Vergleich zu Baseline festgestellt. Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.5 Tabelle 2	Anmerkung: Der Vergleich zu BSC ist nachvollziehbar. Jedoch ist die NF1 nicht mit einer onkologischen Erkrankung vergleichbar. PN zeigen eine erhebliche Variabilität in Abhängigkeit von Alter, Tumorgröße, Tumorlokalisation und Tumorkonsistenz. Da MEK-Inhibitoren ohnehin nur für Patienten eingesetzt werden, die einer operativen Therapie nicht zugänglich sind, ist ein allgemeiner Vergleich zu BSC problematisch. Vorgeschlagene Änderung: Vergleich zu Patienten mit PN-assoziierten Symptomen und ohne Möglichkeit einer Operation, die BSC erhalten	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie“ S. 3 ff.:</i> Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: <u>Kinder zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selumetinib als Monotherapie: Best-Supportive-Care <u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		§ 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen: 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und 1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein. <u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Verfo und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:</u> zu 1. Neben Selumetinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der Wirkstoff Mirdametinib zugelassen. zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Frage. zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		• Mirdametininib: Beschluss vom 19. März 2026 zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Diesbezüglich war eine gemeinsame schriftliche Äußerung der Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP) und der Deutschen Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) eingegangen. Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist stark limitiert. Methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten oder Leitlinien konnten im Rahmen der systematischen Recherche nicht identifiziert werden. Es wurden insgesamt vier Leitlinien ergänzend dargestellt, die methodische Limitationen aufweisen. Darunter befindet sich auch die S2k-

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) zur Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren. Da die plexiformen Neurofibrome laut Anwendungsgebiet als inoperabel eingestuft werden, kommt eine chirurgische Intervention nicht in Betracht. Als nicht-chirurgisches Therapiekonzept kann laut Leitlinien ein Therapieversuch mit Selumetinib unternommen werden. Da es sich bei Selumetinib um das zu bewertende Arzneimittel handelt, kommt diese Therapieoption als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. In ihrer schriftlichen Äußerung führen die Fachgesellschaften zur Frage der Vergleichstherapie aus, dass für Kinder ab zwei Jahren der MEK-Inhibitor Mirdametininib zur Verfügung steht, für jüngere Kinder dagegen keine medikamentöse Therapieoption existiert. In der Nutzenbewertung für Mirdametininib wurde mit Beschluss vom 19. März 2026 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zuließ. Der Bewertung lag eine einarmige Studie zugrunde. Dabei zeigte sich eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen aufgrund einer relevanten Reduktion des Tumorstadiums im Vergleich zu Baseline. Bei dem Wirkstoff Mirdametininib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption für Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 17. Juli 2025). Der Stellenwert dieser Behandlungsoption ist in der vorliegenden Patientenpopulation nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft noch nicht abschließend beurteilbar, so dass Mirdametininib für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird. In der Gesamtschau wird für Kinder zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie für Selumetinib bestimmt. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche,

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein. Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.
I.6	Anmerkung: In der Nutzenbewertung wird die Problematik des Transfers von Ergebnissen aus höheren Altersgruppen auf die hier zu untersuchenden jüngeren Altersgruppen beschrieben. Dies ist methodisch nachvollziehbar. Bei der NF1 zeigt sich jedoch gerade bei jungen Patienten ein höheres Tumorwachstum. Eine PN-assoziierte Symptomatik in jungem Lebensalter ist prognostisch ungünstig und gilt als Risikofaktor für höhergradige Komplikationen im späteren Kindesalter. Insofern sind symptomatische Patienten mit NF1-PN im jungen Lebensalter als Risikopopulation anzusehen, bei denen bei fehlender Möglichkeit einer operativen Intervention eine	Es wird auf die obenstehenden Ausführungen zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens verwiesen.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said C. Farschtschi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Systemtherapie zur langfristigen Tumorkontrolle alternativlos erscheint. Vorgeschlagene Änderung: Ein bedingter Transfer der Ergebnisse auf die jüngere Population erscheint mir gerechtfertigt. Zudem sollte vor dem Hintergrund der hohen Tumorprogressionsraten im jungen Lebensalter nicht zwangsläufig eine Tumorzellenreduktion erwartet werden. Eine Stabilisierung von Tumormanifestationen bei zuvor stark progredienten Patienten ist als Therapieerfolg zu werten und damit prognostisch günstig für das weitere Tumormanagement.	

Literaturverzeichnis

1. Farschtschi S, Mautner V-F, McLean ACL, et al. The Neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl Int* 2020;117:354–360.
2. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol* 2016;34:1978–1986.
3. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608–614.
4. Ristow I, Apostolova I, Kaul MG, et al. Discrimination of benign, atypical, and malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1 - intraindividual comparison of positron emission computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *EJNMMI Res* 2024;14:127.
5. Ristow I, Kaul MG, Stark M, et al. Discrimination of benign, atypical, and malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1 using diffusion-weighted MRI. *Neurooncol Adv* 2024;6:vdae021.
6. Ristow I, Madesta F, Well L, et al. Evaluation of magnetic resonance imaging-based radiomics characteristics for differentiation of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *Neuro Oncol* 2022;24:1790–1798.
7. Evans DGR, Baser ME, McGaughan J, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39:311–314.
8. Kresbach C, Dottermusch M, Eckhardt A, et al. Atypical neurofibromas reveal distinct epigenetic features with proximity to benign peripheral nerve sheath tumor entities. *Neuro Oncol* 2023;25:1644–1655.
9. Nguyen R, Jett K, Harris GJ, et al. Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *J Neurooncol* 2014;116:307–313.
10. Mautner V-F, Asuagbor FA, Dombi E, et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2008;10:593–598.
11. Schmalhofer M-L, Farschtschi S, Kluwe L, et al. Whole-body MRI-based long-term evaluation of pediatric NF1 patients without initial tumor burden with evidence of newly developed peripheral nerve sheath tumors. *Orphanet J Rare Dis* 2024;19:412.
12. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol* 2022;24:1827–1844.
13. Lucas C-HG, Gross AM, Romo CG, et al. Consensus recommendations for an integrated diagnostic approach to peripheral nerve sheath tumors arising in the setting of Neurofibromatosis Type 1. *Neuro Oncol* 2025;27:616–624.
14. Carton C, Evans DG, Blanco I, et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023;56:101818.
15. Farschtschi S, Vaassen P, Kluwe L, et al. Age-Adapted Diagnostic Evaluation and Treatment of Patients With Type I Neurofibromatosis in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2025; DOI:10.3238/arztebl.m2024.0257.
16. Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE, et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. *Genet Med* 2013;15:691–697.

17. Vaassen P, Feldkamp A, Scholz M, et al. A chance to cut is a chance to cure: complete resection of an atypical neurofibroma prevents further progression to malignancy. *Childs Nerv Syst* 2023;39:3301–3304.
18. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol* 2023;25:1883–1894.
19. Gross AM, O'Sullivan Coyne G, Dombi E, et al. Selumetinib in adults with NF1 and inoperable plexiform neurofibroma: a phase 2 trial. *Nat Med* 2025;31:105–115.
20. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2020;382:1430–1442.
21. Moertel CL, Hirbe AC, Shuhaiber HH, et al. ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma. *J Clin Oncol* 2025;43:716–729.
22. Blank PMK de, Gross AM, Akshintala S, et al. MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus. *Neuro Oncol* 2022;24:1845–1856.
23. Hartung TI, Kluwe L, Brembach F, et al. Case Report: Surgical Decompression With Subsequent Selumetinib Treatment Leads to Drastic Clinical Improvement in a Patient With a Large Spinal Plexiform Neurofibroma. *Anticancer Res* 2024;44:5585–5590.
24. Vaassen P, Dürr N, Röhrig A, et al. Trametinib Induces Neurofibroma Shrinkage and Enables Surgery. *Neuropediatrics* 2019;50:300–303.
25. Ahlawat S, Ly KI, Fayad LM, et al. Imaging Evaluation of Plexiform Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1: A Survey-Based Assessment. *Neurology* 2021;97:S111–S119.
26. Ahlawat S, Fayad LM, Khan MS, et al. Current whole-body MRI applications in the neurofibromatoses: NF1, NF2, and schwannomatosis. *Neurology* 2016;87:S31–9.
27. Wolters PL, Martin S, Merker VL, et al. Patient-reported outcomes of pain and physical functioning in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology* 2016;87:S4–S12.

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Datum	26.05.2026
Stellungnahme zu	Selumetinib - 2026-02-15-D-1285
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum</i> Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Sana Kliniken Duisburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ich beschäftige mich seit 1993 wissenschaftlich und klinisch mit der NF1 und habe über biologische Grundlagen der Neurofibrom-Entstehung habilitiert. An der Kinderklinik der Sana Kliniken Duisburg betreue ich in unserer „NF-Ambulanz“ über 1000 Kinder und Jugendliche mit NF1 aus dem ganzen Bundesgebiet – darunter 10 Kinder mit plexiformen Neurofibromen im für diese Stellungnahme relevanten Alter von 1 bis 3 Jahren. 2 dieser Kinder erhalten bereits seit über einem Jahr eine off-label MEK-Inhibitor-Therapie nach vorheriger Genehmigung durch die Krankenkasse. Weitere 38 Kinder und Jugendliche werden mit den MEK-Inhibitoren Selumetinib bzw. Mirdametinib im Rahmen der gültigen Indikation behandelt. Ich verfüge daher nicht nur über detaillierte Kenntnisse des Krankheitsbildes NF1, sondern auch der Versorgungsrealität für NF1-Patienten in Deutschland – insbesondere im Kindesalter. Vor diesem Hintergrund möchte ich als klinischer Experte zu der aktuellen Nutzenbewertung Stellung nehmen. Zu den vorangehenden Nutzenbewertungen (2021, 2023, 2026) im Indikationsgebiet NF1 hatte ich bereits Stellung genommen und dies auch in den mündlichen Anhörungen am 21.12.2021, 06.11.2023 und 09.02.2026 dargelegt.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
1. Berücksichtigung bisheriger Selumetinib-Therapiestudien bei anderen Altersgruppen (SPRINT, KOMET) Die Entscheidung des IQWiG, Studienergebnisse von Ausgangspopulationen höherer Altersgruppen (SPRINT (2), KOMET (3)) nicht zu berücksichtigen, ist aus methodischen Gründen zwar	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen“ S. 6 ff.:</i>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nachvollziehbar, dennoch halte ich es für falsch, die Resultate dieser Studien für die aktuelle Nutzenbewertung völlig außer Acht zu lassen. Beide Studien (2,3) haben eine signifikante Tumorzellenreduktion plexiformer Neurofibrome bei der Mehrzahl der behandelten NF1-Patienten nachgewiesen und konnten darüber hinaus weitere Verbesserungen aufzeigen (PROs = patient related outcomes, z.B. in bezug auf Schmerzen, Bewegungsumfang, Schluck- und Atemstörungen, Entstellung u.a.). Ein entsprechender Zusatznutzen wurde vom GBA daher für die Altersgruppe ab 3 Jahren (Selumetinib) bzw. 2 Jahren (Mirdametininib) auch anerkannt. Es gibt keinen biologisch-medizinischen Grund für die Annahme, dass Selumetinib bei der hier im Fokus stehenden Altersgruppe von 1- 3 Jahren eine andere Wirkung haben könnte als bei der o.a. älteren Altersgruppe. Im Gegenteil: die wissenschaftliche belegte, höhere Wachstumsgeschwindigkeit plexiformer Neurofibrome im jungen Kindesalter (1) lässt eine möglichst frühe Behandlung sinnvoll erscheinen, um gar nicht erst in eine Situation zu kommen, in der bestimmte Beeinträchtigungen nicht mehr beseitigt werden können. Dies lässt sich besonders an den u.a. Fallbeispielen plexiformer Neurofibrome des Gesichts verdeutlichen. Die Tatsache, dass für die aktuelle Nutzenbewertung weder randomisierte kontrollierte Studien noch Daten aus einer unmittelbar an die Zielpopulation angrenzenden Altersgruppe vorliegen, mag ein methodischer Mangel sein, verdeutlicht aber ein generelles Problem bei seltenen Erkrankungen. Bei einer vom pU errechneten und von IQWiG eher als zu hoch bewerteten Zielpopulation von nur 56 – 95 Patienten, dürfte es nahezu unmöglich sein, eine statistisch signifikante Patientenzahl für eine randomisierte kontrollierte Studie zu gewinnen. Darüber hinaus ist die Symptomatik	Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selumetinib wie folgt bewertet: <u>Kinder zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Begründung: <u>Datengrundlage</u> Für die Nutzenbewertung von Selumetinib bei Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Studien SPRINKLE, SPRINT und KOMET vor. <i>Studie SPRINKLE</i> Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine einarmige, offene Phase I/II-Studie, die Selumetinib in Granulatform bei Kindern ab 1 Jahr bis unter 7 Jahren mit PN bei NF1 untersucht. Im Dossier wurde der 1. Datenschnitt vom 8. April 2024 vorgelegt, der Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität und Sicherheit enthält. Im Stellungnahmeverfahren wurde überdies der 2. Datenschnitt vom 16. Dezember 2025 vorgelegt, der Ergebnisse zu den Endpunktkategorien

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
plexiformer Neurofibrome und daher die Definition dessen, was als therapeutischer Erfolg bezeichnet werden kann, individuell höchst unterschiedlich, was eine statistische Auswertung ebenfalls erschwert. 2. Aussagekraft der SPRINKLE Studie Setzt man voraus, dass die Wirksamkeit einer MEK-Inhibitortherapie bei NF1-assoziierten PN aufgrund der Selumetinib-Therapiestudien SPRINT (2) und KOMET (3) sowie der Mirdametinib-Studie ReNeu (5) hinreichend belegt ist und aus klinisch-praktischer Sicht eher die Sorge vor Nebenwirkungen zu einem Zögern bei der Anwendung bei sehr jungen Patienten führt, dann ist es nachvollziehbar, dass in der SPRINKLE Studie (4) genau diese Aspekte (Pharmakokinetik und Sicherheit) im Fokus stehen. Die in der SPRINKLE Studie erhobenen demographischen Daten der eingeschlossenen Patienten zeigen, dass in der Altersgruppe von 1 – 4 Jahren meist ein PN in der Kopf-Hals-Region vorlag (29,4 %) und Entstellung das häufigste Symptom (58,8%) war. Ich kann dies aus meiner eigenen Erfahrung bestätigen und bin davon überzeugt, dass genau diese Patientengruppe mit PNs in der Kopf-Hals-Region besonders von einer möglichst frühzeitigen Therapie profitiert (vgl. Fallbeispiele). 3. Fallbeispiele (plexiforme Neurofibrome des Gesichts) Beispiel 1:	Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit enthält. <i>Studien SPRINT und KOMET</i> Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige, offene Phase I/II-Studie, die Selumetinib in Kapselform bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit PN bei NF1 untersucht. Bei der Studie KOMET handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, die Selumetinib-Kapseln bei Erwachsenen mit PN bei NF1 gegenüber Placebo untersucht. Die Studien SPRINT (Phase II, Stratum 1, Datenschnitt vom 31. März 2021) und KOMET (Datenschnitte vom 5. August 2024 und 17. März 2025) werden vom pharmazeutischen Unternehmer als unterstützende Evidenz vorgelegt. Dabei nimmt der pharmazeutische Unternehmer Bezug auf die Patientenpopulationen Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche sowie Erwachsene im gleichen Anwendungsgebiet, welche in den Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib mit Beschlüssen vom 7. Mai 2026 bewertet wurden.^{7,8} Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1¹ war die

⁷ Selumetinib bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) – Beschluss vom 7. Mai 2026

⁸ Selumetinib bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) – Beschluss vom 7. Mai 2026

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patient D.K., männlich, 4 Wochen alt bei Erstvorstellung. Auffallende Gesichtsasymmetrie mit Hervortreten des rechten Auges. Die weitere Abklärung inklusive MRT und Biopsie ergab ein großes plexiformes Neurofibrom (PN), das entlang des rechten Gesichtsnerven (Nervus trigeminus) diffus durch die Gesichtsteile wuchs und das rechte Auge nach vorne drückte. Zusätzlich bestand eine Keilbeinflügeldysplasie (Defekt der hinteren knöchernen Begrenzung der Augenhöhle). Eine molekulargenetische Blutuntersuchung wies eine NF1-Mutation nach, womit die Diagnose NF1 eindeutig gestellt werden konnte. Zur Größenbestimmung des PN wurde eine 3-D-MR-Volumetrie durchgeführt, die ein Volumen von 3,72 ml ergab. Bei einer Kontrolle 4 Monate später wurde ein Volumen von 14,37 ml (+286,3 %) ermittelt. Aufgrund dieser Entwicklung und einer auch sichtbaren, zunehmenden Entstellung des Kindes erfolgte ein Antrag auf Kostenübernahme einer off-label MEK-Inhibitor-Therapie. Nach Genehmigung wurde im Alter von 6 Monaten eine Therapie mit dem einzigen damals als Suspension verfügbaren MEK-Inhibitor Spexotras (Trametinib-Suspension) begonnen. Nach 6 Monaten Therapie konnte eine Volumenreduktion auf 7,61 ml (- 47%) nachgewiesen werden. Nachdem der Junge die Therapie zunächst ohne Nebenwirkungen vertragen hatte, traten in der Folge erhebliche Haut-Nebenwirkungen auf, die zum Abbruch der Therapie führten. Nach einer mehrmonatigen Pause wurde die Therapie mit dem mittlerweile zugelassenen Selumetinib-Granulat wiederaufgenommen. Diese Therapie erhält der Junge bis heute und verträgt sie ohne wesentliche Nebenwirkungen (6). Beispiel 2: Patient A.T., männlich, 3 Monate alt bei Erstvorstellung. Den Eltern war eine zunehmende Gesichtsschwellung aufgefallen, die sich vom linken	einarmige Studie SPRINT, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib untersuchte. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen auf der Grundlage der Daten zur Veränderung des Tumorzusatzes für Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche festgestellt. Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens für Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1² war die randomisierte, kontrollierte Studie KOMET, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib gegenüber Placebo untersuchte. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde ein geringer Zusatznutzen auf der Grundlage der Daten zur Veränderung des Tumorzusatzes und zu chronischen Schmerzen, Schmerzspitzen und Nebenwirkungen für Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für Erwachsene festgestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erachtet diese Daten als übertragbar auf die hier zu betrachtende Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren. <u>Bewertung</u> <i>Endpunktübergreifende Betrachtung der Ergebnisse der Studie SPRINKLE</i> Mit dem im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten 2. Datenschnitt hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zu den

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ohr bis in die linke Wange erstreckte. Die MRT-Untersuchung ergab ein großes plexiformes Neurofibrom (PN) der Gesichtsweichteile sowie eine Keilbeinflügeldysplasie. Die daraufhin vermutete NF1 wurde molekulargenetisch bestätigt. Bei zunehmender Entstellung des Gesichts und gleichzeitiger Gewichtsabnahme und allgemeiner Dystrophie des Kindes zeigte ein Kontroll-MRT 6 Monate später eine 16%ige Volumenzunahme des PN. Diese Entwicklung veranlasste einen Antrag auf Kosten-übernahme einer off-label MEK-Inhibitor-Therapie, mit der nach Genehmigung im Alter von 18 Monaten begonnen wurde (Präparat Spexotras =Trametinib-Suspension. Andere Präparate in Suspension-form waren zu dieser Zeit nicht verfügbar). Diese Therapie wurde zunächst problemlos vertragen und führte zu einem sichtbaren Rückgang der halbseitige Gesichtsschwellung. Bevor jedoch eine erneute MR-Volumetrie zur Kontrolle des Therapieeffektes durchgeführt werden konnte, zwangen ausgeprägte Hautnebenwirkungen zum Therapieabbruch nach insgesamt 5 Monaten Therapiedauer. Während der 7monatigen Therapiepause verschwanden die Nebenwirkungen vollständig, allerdings war eine erneut zunehmende Gesichtsschwellung mit Entstellung erkennbar. Es wurde daraufhin eine Therapie mit dem zwischenzeitlich für diese Altersgruppe zugelassenen MEK-Inhibitor Mirdametinib (Selumetinib Granulat war noch nicht verfügbar) begonnen, die der Junge nun seit 6 Monaten erhält und gut verträgt. Schlussfolgerungen aus den o.a. Fallbeispielen Die Fallbeispiele zeigen, dass Patienten mit größtenprogredienten PN des Gesichts von einer möglichst frühzeitigen MEK-Inhibitorthherapie profitieren und dadurch eine zunehmende Entstellung wirksam verhindert werden kann. Zugleich macht diese besondere	Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie SPRINKLE ist eine vergleichende Bewertung der vorgelegten Daten nicht möglich. Die Daten sind daher grundsätzlich nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Eine Ausnahme bildet hierbei der Morbiditätsendpunkt Volumenänderung der Zielläsion. Als Zielläsion wurde das klinisch relevanteste, inoperable PN definiert, welches mittels volumetrischer 3D-MRT-Messung erfasst werden konnte. Der Endpunkt wurde als sekundärer Endpunkt in der Studie SPRINKLE erhoben und als Volumenänderung der Zielläsion gegenüber Baseline, gemessen mittels volumetrischen 3D-MRT, operationalisiert. Basierend auf den Äußerungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung kann beim vorliegenden Krankheitsbild und -stadium davon ausgegangen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine Spontanremissionen auftreten. Aufgrund der teilweise äußeren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich zum Teil in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren, aber auch durch Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumoren gekennzeichnet sein können, liegt in der vorliegenden Indikation ein Sonderfall vor. Daher wird der Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion in der vorliegenden Indikation als patientenrelevanter Endpunkt erachtet, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass die Tumorgröße relevant reduziert wird. In der vorliegenden Bewertung bildet der Endpunkt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patientengruppe ein Dilemma in der Argumentation deutlich: Entstellung durch ein großes PN im Gesicht ist bei jungen Kindern in erster Linie eine Wahrnehmung der Umwelt (also z.B. der Eltern), nicht jedoch des Patienten selber, der sich altersbedingt seiner Entstellung nicht bewusst ist. Insofern lassen sich hier Bewertungsmaßstäbe wie „Verbesserung der Lebensqualität“ kaum anwenden, was wiederum die Beurteilung des Therapieerfolgs erschwert. Auch Beeinträchtigungen durch ein solches PN (z.B. kein räumliches Sehen durch nicht mehr parallel stehenden Sichtachsen) können im Alter der Zielpopulation kaum objektiv erfasst werden und sind dem Patienten selber auch (noch) nicht bewusst. Wartet man allerdings bis zu einem Alter, in dem der Patient sich seiner Entstellung bewusst ist und dies als Einschränkung seiner Lebensqualität empfindet, dann wird eine MEK-Inhibitor Therapie zwar die Entstellung durch Verkleinerung des PN reduzieren können – aber nicht in einem Ausmaß, in dem dies zu einem früheren Zeitpunkt möglich gewesen wäre. Die Tatsache, dass bei beiden Patienten im Laufe der off-label-Therapie erhebliche Nebenwirkungen aufgetreten sind, macht zudem deutlich, wie wichtig es ist, bei der Medikamentenwahl auf ein zugelassenes Präparat mit bekanntem Sicherheitsprofil (SPRINKLE-Studie) zurückgreifen zu können. Die Nicht-Anerkennung eines therapeutischen Zusatznutzens der Selumetinib-Granulat-Zubereitung aus primär methodischen Gründen würde die zugelassenen Therapieoptionen für die Altersgruppe der 2-3jährigen Kinder auf Mirdametininib reduzieren und die Gruppe der unter 2jährigen Kinder letztlich ohne jede medikamentöse Therapiemöglichkeit lassen. Für diese jungen Patienten wäre damit ein	Volumenänderung der Zielläsion daher eine Ausnahme und wird vorliegend für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In der SPRINKLE-Studie konnte eine Reduktion der Zielläsion (beste erreichte prozentuale Volumenänderung) von –10 % gezeigt werden. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe besteht zunächst grundsätzlich die Frage, inwieweit es sich um einen Effekt der Behandlung handelt. Die Ergebnisse sind ferner aufgrund der großen patientenindividuellen Schwankungen sowie durch die geringe Zahl der Studienteilnehmer mit weiteren Unsicherheiten behaftet. Zudem wird, bedingt durch die Operationalisierung des Endpunkts, nicht erfasst, wie sich die Behandlung mit Selumetinib auf weitere vorhandene plexiforme Neurofibrome auswirkt, die nicht als Zielläsionen eingestuft wurden. Darüber hinaus ist es aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht möglich, natürlich auftretende Schwankungen (z. B. aufgrund des Flüssigkeitsgehalts im Tumor durch externe Faktoren) von seit Studieneinschluss beobachteten Veränderungen abzugrenzen. Eine Volumenreduktion der Tumoren in diesem Anwendungsgebiet ist jedoch grundsätzlich als ein Therapieziel zu betrachten. Das Volumen der PN stellt die relevante Ausprägung der Erkrankung dar und ist ursächlich für eine gegebenenfalls bestehende Symptomatik mit Funktionseinschränkungen und kann ferner mit Entstellung einhergehen. Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zeitliches „window of opportunity“ verpasst mit langfristigen Folgen für die weitere körperliche und psychische Entwicklung und letztlich auch für die gesellschaftliche Teilhabe.	gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Selumetinib im Endpunkt Veränderung des Tumorzumens festgestellt wird. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten liegen keine geeigneten Daten vor. Die Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Studie SPRINKLE werden ergänzend dargestellt. Die Behandlung mit Selumetinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression der plexiformen Neurofibrome oder einer inakzeptablen Toxizität. <i>Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien SPRINT und KOMET</i> Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bilden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie SPRINKLE. Demgegenüber basierte die Zulassung von Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet auf den Ergebnissen des 1. Datenschnitts der Studie SPRINKLE in den Endpunktkategorien Mortalität und Sicherheit sowie zur Pharmakokinetik. Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu Selumetinib⁹ ist ferner zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie SPRINT als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von

⁹ European Medicines Agency. Koselugo; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/koselugo-h-c-005244-x-0018-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bereits zugelassenen älteren Patientenpopulationen auf die Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren herangezogen wurde. Dabei führte die EMA eine populations-pharmakokinetische (Pop-PK) Modellierung mit Daten von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen (Studie SPRINT; Referenzpopulation) sowie von Kindern ab 1 Jahr bis unter 7 Jahren (Studie SPRINKLE; Zielpopulation) durch. Die von der EMA vorgenommene Extrapolation der Wirksamkeitsdaten beruht damit primär auf Modellierungen zur Exposition und nicht auf klinischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Bei NF1 handelt es sich um eine klinisch heterogene genetische Erkrankung, die durch fortschreitende kutane, neurologische, skelettale und neoplastische Manifestationen gekennzeichnet ist und durch Mutationen im NF1-Tumorsuppressorgen (17q11.2) verursacht wird. Die pathophysiologischen Hintergründe sind für die hier relevante Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch. Laut den Äußerungen der klinischen Experten ist die Tumorwachstumsgeschwindigkeit im frühen Kindesalter wiederum deutlich höher als bei älteren Patientinnen und Patienten. Zudem wurde von den klinischen Experten erläutert, dass insbesondere Schmerzen in der hier relevanten Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren wesentlich seltener auftreten als bei älteren Patientinnen und Patienten.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien SPRINT und KOMET auf die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie SPRINKLE daher eingeschränkt. Gleichwohl stützen die gleichgerichteten Ergebnisse bei der angrenzenden Patientenpopulation Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche aus der Studie SPRINT die Ergebnisse der Studie SPRINKLE zum Endpunkt Tumorzunahme bei Kindern zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren. <u>Gesamtbewertung</u> In der vorliegenden Datenkonstellation ist trotz des einarmigen Studiendesigns eine Ableitung eines Zusatznutzens von Selumetinib zur Behandlung von Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) möglich. Basierend auf den Äußerungen der klinischen Experten kann beim vorliegenden Krankheitsbild und -stadium davon ausgegangen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine Spontanremissionen auftreten. Ferner ist die Tumorzunahmegeschwindigkeit insbesondere im frühen Kindesalter deutlich höher als bei älteren Patientinnen und Patienten. Auf Endpunktebene lässt sich daher trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorzunahmens gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Selumetinib im Endpunkt Veränderung des Tumorzunahmens vorliegt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine geeigneten Daten vor. Somit lässt sich auch eine Abwägung mit potenziellen Nachteilen in der Gesamtbewertung nicht vornehmen. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens wird erschwert durch die großen patientenindividuellen Schwankungen, die geringe Zahl der Studienteilnehmer und den Vergleich gegenüber Baseline. Demgegenüber werden die Ergebnisse der Studie SPRINKLE zur Tumorzusatznutzenreduktion durch die gleichgerichteten Ergebnisse der Studie SPRINT in der direkt angrenzenden Patientenpopulation der Kinder ab 3 Jahren und Jugendlichen gestützt. Das Ausmaß des Zusatznutzens lässt sich vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage somit nicht quantifizieren. Im Ergebnis wird in der vorliegenden Bewertungssituation für Selumetinib bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist. Der Vorteil von Selumetinib in der relevanten Reduktion des Tumorzusatznutzens wird im Vergleich zu Baseline festgestellt. Vor diesem

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Hintergrund wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

Literaturverzeichnis

1. 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; 29;22(9):1368-1378.
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
3. Chen AP, O'Sullivan Coyne G, Wolters PL et al. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2025; 405:2217-2230.
4. Hernaiz Driever P, Kordes UR, Brecht IB et al. Pharmacokinetics and Safety of Selumetinib Granule Formulation in Children With Symptomatic, Inoperable Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas (SPRINKLE; phase I/II). *J Clin Oncol.* 2026; 00:1-12.
5. Moertel CL, Hirbe AC, Shuhaiber HH et al. ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma. *J Clin Oncol.* 2025; 43(6):716-729.
6. Vaassen P, Dürr NR, Rosenbaum T. Mitogen-Activated Proteinkinase Kinase Inhibition Results in Rapid and Dramatic Shrinkage of a Facial Plexiform Neurofibroma in a 6-Month-Old Infant. *Pediatr Neurol.* 2025; 173:173-175.

5.4 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	03. Juni 2026
Stellungnahme zu	Selumetinib/Koselugo - - 2026-02-15-D-1285
Stellungnahme von	Merck Healthcare Germany GmbH Waldstraße 3 64431 Weiterstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Selumetinib erhielt am 17. Juni 2021 die europäische Zulassung zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen. Am 24. Oktober 2025 wurde das Anwendungsgebiet auf die Behandlung Erwachsener ausgeweitet, am 09. Januar 2026 erhielt das Arzneimittel mit einer neuen Formulierung eine Zulassungserweiterung, die der erneuten Zusatznutzenbewertung zugrunde liegt. Am 15. Mai 2026 wurde die Nutzenbewertung zu Selumetinib (Koselugo®) veröffentlicht, indiziert als Monotherapie zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 7 Jahren und älteren Patienten mit Schluckschwierigkeiten.(1) Die Fragestellung dieser Nutzenbewertung betrifft ausschließlich Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren, da ältere Kohorten bereits Gegenstand früherer Verfahren waren.(2,3) Merck Healthcare Germany hält mit Mirdametinib ein in der Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren zugelassenes Arzneimittel. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer (pU) bezieht Merck Healthcare Germany hiermit Stellung.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG sieht in seiner aktuellen Dossierbewertung für diese Altersgruppe einen Zusatznutzen als „nicht belegt“ an, da keine randomisierte kontrollierte Studie (RCTs) vorliegt und die einarmige, für diese Indikation durchgeführte Zulassungsstudie SPRINKLE zum ersten Datenschnitt noch keine Morbiditäts- oder Lebensqualitätsanalysen enthielt. Zudem lehnt das Institut den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommenen, zulassungsbegründenden Evidenztransfer aus den Studien höherer Altersgruppen ab, da aufgrund einer altersabhängig abweichenden Wachstumsgeschwindigkeit der Tumoren Unsicherheiten bezüglich der Vergleichbarkeit des Krankheitsverlaufs beständen.(1)	
Bedeutung methodischer Flexibilität bei seltenen pädiatrischen Erkrankungen (Orphan Drugs) Die starre Ablehnung des Evidenztransfers gefährdet den strukturierten Zugang zu therapeutischen Innovationen in kleinen Patientengruppen, an kausalen Therapien wie einem MEK 1/2 Inhibitor. Die Rekrutierung von RCTs bei Kleinkindern im Alter von 1 bis unter 3 Jahren ist bei Orphan-Drug-Indikationen wie der Neurofibromatose Typ 1 (NF1) aufgrund ethischer Hürden und sehr geringer Patientenzahlen – unter Berücksichtigung der Relevanz für den deutschen Versorgungskontext – praktisch kaum realisierbar. Wir plädieren nachdrücklich dafür, international anerkannte regulatorische Extrapolationskonzepte der European Medicines Agency (EMA) in der frühen Nutzenbewertung prinzipiell als valides Instrument zuzulassen für die Weiterentwicklung pädiatrischer Nischenformulierungen.(4,5)	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen“ S. 6 ff.:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selumetinib wie folgt bewertet: <u>Kinder zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Begründung: <u>Datengrundlage</u>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die PN weisen ein infiltratives, progressives und unvorhersehbares Wachstum auf, weshalb insbesondere bei dieser Erkrankung die Notwendigkeit einer frühen therapeutischen Intervention besteht. Wie Akshintala et al., 2020, ausführt findet der stärkste Volumenzuwachs im Kindesalter statt.(6) In der mündlichen Anhörung zu Mirdametinib wird dies von den klinischen Experten ebenfalls geschildert und auf den hohen medizinischen Bedarf für die junge Patientenpopulation hingewiesen.(7)	Für die Nutzenbewertung von Selumetinib bei Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Studien SPRINKLE, SPRINT und KOMET vor. <i>Studie SPRINKLE</i> Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine einarmige, offene Phase I/II-Studie, die Selumetinib in Granulatform bei Kindern ab 1 Jahr bis unter 7 Jahren mit PN bei NF1 untersucht. Im Dossier wurde der 1. Datenschnitt vom 8. April 2024 vorgelegt, der Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität und Sicherheit enthält. Im Stellungnahmeverfahren wurde überdies der 2. Datenschnitt vom 16. Dezember 2025 vorgelegt, der Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit enthält. <i>Studien SPRINT und KOMET</i> Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige, offene Phase I/II-Studie, die Selumetinib in Kapselform bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit PN bei NF1 untersucht. Bei der Studie KOMET handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, die Selumetinib-Kapseln bei Erwachsenen mit PN bei NF1 gegenüber Placebo untersucht. Die Studien SPRINT (Phase II, Stratum 1, Datenschnitt vom 31. März 2021) und KOMET (Datenschnitte vom 5. August 2024 und 17. März 2025) werden vom pharmazeutischen Unternehmer als unterstützende Evidenz vorgelegt. Dabei nimmt der pharmazeutische Unternehmer

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Bezug auf die Patientenpopulationen Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche sowie Erwachsene im gleichen Anwendungsgebiet, welche in den Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib mit Beschlüssen vom 7. Mai 2026 bewertet wurden.^{10,11} Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1¹ war die einarmige Studie SPRINT, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib untersuchte. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen auf der Grundlage der Daten zur Veränderung des Tumorumfanges für Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche festgestellt. Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens für Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1² war die randomisierte, kontrollierte Studie KOMET, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib gegenüber Placebo untersuchte. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde ein geringer Zusatznutzen auf der Grundlage der Daten zur Veränderung des Tumorumfanges und zu chronischen Schmerzen, Schmerzspitzen und Nebenwirkungen für Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für Erwachsene festgestellt.

¹⁰ Selumetinib bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) – Beschluss vom 7. Mai 2026

¹¹ Selumetinib bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) – Beschluss vom 7. Mai 2026

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der pharmazeutische Unternehmer erachtet diese Daten als übertragbar auf die hier zu betrachtende Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren. <u>Bewertung</u> <i>Endpunktübergreifende Betrachtung der Ergebnisse der Studie SPRINKLE</i> Mit dem im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten 2. Datenschnitt hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie SPRINKLE ist eine vergleichende Bewertung der vorgelegten Daten nicht möglich. Die Daten sind daher grundsätzlich nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Eine Ausnahme bildet hierbei der Morbiditätsendpunkt Volumenänderung der Zielläsion. Als Zielläsion wurde das klinisch relevanteste, inoperable PN definiert, welches mittels volumetrischer 3D-MRT-Messung erfasst werden konnte. Der Endpunkt wurde als sekundärer Endpunkt in der Studie SPRINKLE erhoben und als Volumenänderung der Zielläsion gegenüber Baseline, gemessen mittels volumetrischen 3D-MRT, operationalisiert. Basierend auf den Äußerungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung kann beim vorliegenden Krankheitsbild und -stadium davon ausgegangen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine Spontanremissionen auftreten. Aufgrund der teilweise äußeren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich zum Teil in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren, aber auch durch

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumoren gekennzeichnet sein können, liegt in der vorliegenden Indikation ein Sonderfall vor. Daher wird der Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion in der vorliegenden Indikation als patientenrelevanter Endpunkt erachtet, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass die Tumorgroße relevant reduziert wird. In der vorliegenden Bewertung bildet der Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion daher eine Ausnahme und wird vorliegend für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In der SPRINKLE-Studie konnte eine Reduktion der Zielläsion (beste erreichte prozentuale Volumenänderung) von –10 % gezeigt werden. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe besteht zunächst grundsätzlich die Frage, inwieweit es sich um einen Effekt der Behandlung handelt. Die Ergebnisse sind ferner aufgrund der großen patientenindividuellen Schwankungen sowie durch die geringe Zahl der Studienteilnehmer mit weiteren Unsicherheiten behaftet. Zudem wird, bedingt durch die Operationalisierung des Endpunkts, nicht erfasst, wie sich die Behandlung mit Selumetinib auf weitere vorhandene plexiforme Neurofibrome auswirkt, die nicht als Zielläsionen eingestuft wurden. Darüber hinaus ist es aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht möglich, natürlich auftretende Schwankungen (z. B. aufgrund des Flüssigkeitsgehalts im Tumor durch externe Faktoren) von seit Studieneinschluss beobachteten Veränderungen abzugrenzen. Eine Volumenreduktion der Tumoren in diesem Anwendungsgebiet ist jedoch grundsätzlich als ein Therapieziel zu betrachten. Das Volumen der PN stellt die relevante Ausprägung der Erkrankung dar und ist ursächlich für eine gegebenenfalls bestehende Symptomatik mit Funktionseinschränkungen und kann ferner mit Entstellung einhergehen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Selumetinib im Endpunkt Veränderung des Tumorumfanges festgestellt wird. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten liegen keine geeigneten Daten vor. Die Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Studie SPRINKLE werden ergänzend dargestellt. Die Behandlung mit Selumetinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression der plexiformen Neurofibrome oder einer inakzeptablen Toxizität. <i>Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien SPRINT und KOMET</i> Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bilden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie SPRINKLE. Demgegenüber basierte die Zulassung von Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet auf den Ergebnissen des 1. Datenschnitts der Studie SPRINKLE in den Endpunktkategorien Mortalität und Sicherheit sowie zur Pharmakokinetik. Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu Selumetinib¹² ist ferner zu entnehmen, dass die unkontrollierte

¹² European Medicines Agency. Koselugo; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/koselugo-h-c-005244-x-0018-g-par-assessment-report-variation_en.pdf.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie SPRINT als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen älteren Patientenpopulationen auf die Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren herangezogen wurde. Dabei führte die EMA eine populations-pharmakokinetische (Pop-PK) Modellierung mit Daten von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen (Studie SPRINT; Referenzpopulation) sowie von Kindern ab 1 Jahr bis unter 7 Jahren (Studie SPRINKLE; Zielpopulation) durch. Die von der EMA vorgenommene Extrapolation der Wirksamkeitsdaten beruht damit primär auf Modellierungen zur Exposition und nicht auf klinischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Bei NF1 handelt es sich um eine klinisch heterogene genetische Erkrankung, die durch fortschreitende kutane, neurologische, skelettale und neoplastische Manifestationen gekennzeichnet ist und durch Mutationen im NF1-Tumorsuppressorgen (17q11.2) verursacht wird. Die pathophysiologischen Hintergründe sind für die hier relevante Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch. Laut den Äußerungen der klinischen Experten ist die Tumorwachstumsgeschwindigkeit im frühen Kindesalter wiederum deutlich höher als bei älteren Patientinnen und Patienten. Zudem wurde von den klinischen Experten erläutert, dass insbesondere Schmerzen in der hier relevanten Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren wesentlich seltener auftreten als bei älteren Patientinnen und Patienten. Insgesamt ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien SPRINT und KOMET auf die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie SPRINKLE daher eingeschränkt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Gleichwohl stützen die gleichgerichteten Ergebnisse bei der angrenzenden Patientenpopulation Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche aus der Studie SPRINT die Ergebnisse der Studie SPRINKLE zum Endpunkt Tumorzusatz bei Kindern zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren. <u>Gesamtbewertung</u> In der vorliegenden Datenkonstellation ist trotz des einarmigen Studiendesigns eine Ableitung eines Zusatznutzens von Selumetinib zur Behandlung von Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) möglich. Basierend auf den Äußerungen der klinischen Experten kann beim vorliegenden Krankheitsbild und -stadium davon ausgegangen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine Spontanremissionen auftreten. Ferner ist die Tumorzusatzgeschwindigkeit insbesondere im frühen Kindesalter deutlich höher als bei älteren Patientinnen und Patienten. Auf Endpunktebene lässt sich daher trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorzusatzes gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Selumetinib im Endpunkt Veränderung des Tumorzusatzes vorliegt. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine geeigneten Daten vor. Somit lässt sich auch eine Abwägung mit potenziellen Nachteilen in der Gesamtbewertung nicht vornehmen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Quantifizierung des Zusatznutzens wird erschwert durch die großen patientenindividuellen Schwankungen, die geringe Zahl der Studienteilnehmer und den Vergleich gegenüber Baseline. Demgegenüber werden die Ergebnisse der Studie SPRINKLE zur Tumorzusatzvolumenreduktion durch die gleichgerichteten Ergebnisse der Studie SPRINT in der direkt angrenzenden Patientenpopulation der Kinder ab 3 Jahren und Jugendlichen gestützt. Das Ausmaß des Zusatznutzen lässt sich vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage somit nicht quantifizieren. Im Ergebnis wird in der vorliegenden Bewertungssituation für Selumetinib bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist. Der Vorteil von Selumetinib in der relevanten Reduktion des Tumorzusatzvolumens wird im Vergleich zu Baseline festgestellt. Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Selumetinib 1- <3 Jahre [Internet]. 2026 [zitiert 3. Juni 2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9599/2026-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-1285.pdf
2. IQWiG. Selumetinib > 18 Jahre [Internet]. 2026 [zitiert 3. Juni 2026]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9330/2026-02-16_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-1266.pdf
3. IQWiG. Selumetinib $\geq$ 3-18 Jahre [Internet]. 2026 [zitiert 3. Juni 2026]. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1284/#nutzenbewertung>
4. European Medicines Agency. Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics Final [Internet]. Bd. 44. 2018 [zitiert 3. Juni 2026]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/system/files/documents/scientific-guideline/reflection_paper_on_the_use_of_extrapolation_in_the_development_of_medicines_for_paediatrics_en.pdf
5. European Medicines Agency. Structured guidance on the use of extrapolation [Internet]. 2022. Report No.: EMA/CHMP/13622/2022. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/structured-guidance-use-extrapolation_en.pdf
6. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM, u. a. Neuro-Oncology Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1 : growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. 2020;d(March):1368–78.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung Mirdametinib D-1246 [Internet]. 2026 [zitiert 3. Juni 2026]. S. 1–13. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1268/2026-02-09_Wortprotokoll_Mirdametinib_D-1246.pdf

5.5 Stellungnahme des vfa

Datum	05.06.2026
Stellungnahme zu	Selumetinib (Koselugo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> <i>Tobias Herden, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2026 eine Nutzenbewertung zu Selumetinib (Koselugo) von Alexion Pharma Germany GmbH veröffentlicht. Selumetinib ist indiziert zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 bei Kindern im Alter von 1 bis < 3 Jahren. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Best-Supportive-Care fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da die vorgelegte einarmige Studie SPRINKLE für die Nutzenbewertung nicht geeignet sei. Zudem seien zum vorgelegten ersten Datenschnitt der Studie keine Analysen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt worden, welche für eine notwendige Gesamtabwägung erforderlich wären. Außerdem bemängelt das IQWiG den vom Hersteller durchgeführten Evidenztransfer von höheren Altersgruppen auf die vorliegende Nutzenbewertung von Kindern im Alter von 1 bis < 3 Jahren. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die	Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	
Besonderheiten einer pädiatrischen Studiendurchführung Im bewerteten Anwendungsgebiet Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren lägen laut IQWiG keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens vor. Der Evidenztransfer wird nicht akzeptiert. Insgesamt ist bei diesem Verfahren erneut kritisch zu hinterfragen, ob das AMNOG-Verfahren den Besonderheiten der Studiendurchführung in einer pädiatrischen Population gerecht wird.	<i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzen“ S. 6 ff.:</i> Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selumetinib wie folgt bewertet: <u>Kinder zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u> Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Begründung: <u>Datengrundlage</u> Für die Nutzenbewertung von Selumetinib bei Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) legt der

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Studien SPRINKLE, SPRINT und KOMET vor. <i>Studie SPRINKLE</i> Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine einarmige, offene Phase I/II-Studie, die Selumetinib in Granulatform bei Kindern ab 1 Jahr bis unter 7 Jahren mit PN bei NF1 untersucht. Im Dossier wurde der 1. Datenschnitt vom 8. April 2024 vorgelegt, der Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität und Sicherheit enthält. Im Stellungnahmeverfahren wurde überdies der 2. Datenschnitt vom 16. Dezember 2025 vorgelegt, der Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit enthält. <i>Studien SPRINT und KOMET</i> Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige, offene Phase I/II-Studie, die Selumetinib in Kapselform bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit PN bei NF1 untersucht. Bei der Studie KOMET handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, die Selumetinib-Kapseln bei Erwachsenen mit PN bei NF1 gegenüber Placebo untersucht. Die Studien SPRINT (Phase II, Stratum 1, Datenschnitt vom 31. März 2021) und KOMET (Datenschnitte vom 5. August 2024 und 17. März 2025) werden vom pharmazeutischen Unternehmer als unterstützende Evidenz vorgelegt. Dabei nimmt der pharmazeutische Unternehmer Bezug auf die Patientenpopulationen Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche sowie Erwachsene im gleichen Anwendungsgebiet, welche in den

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib mit Beschlüssen vom 7. Mai 2026 bewertet wurden.^{13,14} Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1¹ war die einarmige Studie SPRINT, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib untersuchte. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen auf der Grundlage der Daten zur Veränderung des Tumorumfanges für Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche festgestellt. Gegenstand des Nutzenbewertungsverfahrens für Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1² war die randomisierte, kontrollierte Studie KOMET, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib gegenüber Placebo untersuchte. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens wurde ein geringer Zusatznutzen auf der Grundlage der Daten zur Veränderung des Tumorumfanges und zu chronischen Schmerzen, Schmerzspitzen und Nebenwirkungen für Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet für Erwachsene festgestellt. Der pharmazeutische Unternehmer erachtet diese Daten als übertragbar auf die hier zu betrachtende Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren.

¹³ Selumetinib bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) – Beschluss vom 7. Mai 2026

¹⁴ Selumetinib bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) – Beschluss vom 7. Mai 2026

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Bewertung</u> <i>Endpunktübergreifende Betrachtung der Ergebnisse der Studie SPRINKLE</i> Mit dem im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten 2. Datenschnitt hat der pharmazeutische Unternehmer Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen vorgelegt. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie SPRINKLE ist eine vergleichende Bewertung der vorgelegten Daten nicht möglich. Die Daten sind daher grundsätzlich nicht für die Nutzenbewertung geeignet. Eine Ausnahme bildet hierbei der Morbiditätsendpunkt Volumenänderung der Zielläsion. Als Zielläsion wurde das klinisch relevanteste, inoperable PN definiert, welches mittels volumetrischer 3D-MRT-Messung erfasst werden konnte. Der Endpunkt wurde als sekundärer Endpunkt in der Studie SPRINKLE erhoben und als Volumenänderung der Zielläsion gegenüber Baseline, gemessen mittels volumetrischen 3D-MRT, operationalisiert. Basierend auf den Äußerungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung kann beim vorliegenden Krankheitsbild und -stadium davon ausgegangen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine Spontanremissionen auftreten. Aufgrund der teilweise äußeren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich zum Teil in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren, aber auch durch Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumoren gekennzeichnet sein können, liegt in der vorliegenden Indikation ein Sonderfall vor. Daher wird der Endpunkt

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Volumenänderung der Zielläsion in der vorliegenden Indikation als patientenrelevanter Endpunkt erachtet, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass die Tumorgroße relevant reduziert wird. In der vorliegenden Bewertung bildet der Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion daher eine Ausnahme und wird vorliegend für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In der SPRINKLE-Studie konnte eine Reduktion der Zielläsion (beste erreichte prozentuale Volumenänderung) von –10 % gezeigt werden. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe besteht zunächst grundsätzlich die Frage, inwieweit es sich um einen Effekt der Behandlung handelt. Die Ergebnisse sind ferner aufgrund der großen patientenindividuellen Schwankungen sowie durch die geringe Zahl der Studienteilnehmer mit weiteren Unsicherheiten behaftet. Zudem wird, bedingt durch die Operationalisierung des Endpunkts, nicht erfasst, wie sich die Behandlung mit Selumetinib auf weitere vorhandene plexiforme Neurofibrome auswirkt, die nicht als Zielläsionen eingestuft wurden. Darüber hinaus ist es aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht möglich, natürlich auftretende Schwankungen (z. B. aufgrund des Flüssigkeitsgehalts im Tumor durch externe Faktoren) von seit Studieneinschluss beobachteten Veränderungen abzugrenzen. Eine Volumenreduktion der Tumoren in diesem Anwendungsgebiet ist jedoch grundsätzlich als ein Therapieziel zu betrachten. Das Volumen der PN stellt die relevante Ausprägung der Erkrankung dar und ist ursächlich für eine gegebenenfalls bestehende Symptomatik mit Funktionseinschränkungen und kann ferner mit Entstellung einhergehen. Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Selumetinib im Endpunkt Veränderung des Tumorzumens festgestellt wird. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten liegen keine geeigneten Daten vor. Die Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Studie SPRINKLE werden ergänzend dargestellt. Die Behandlung mit Selumetinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression der plexiformen Neurofibrome oder einer inakzeptablen Toxizität. <i>Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien SPRINT und KOMET</i> Die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung bilden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie SPRINKLE. Demgegenüber basierte die Zulassung von Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet auf den Ergebnissen des 1. Datenschnitts der Studie SPRINKLE in den Endpunktkategorien Mortalität und Sicherheit sowie zur Pharmakokinetik. Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren lagen zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor. Dem Bewertungsbericht der Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) zu Selumetinib¹⁵ ist ferner zu entnehmen, dass die unkontrollierte Studie SPRINT als Basis für die Extrapolation der Wirksamkeitsdaten von bereits zugelassenen älteren Patientenpopulationen auf die Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren herangezogen wurde. Dabei führte die EMA eine populations-pharmakokinetische (Pop-PK) Modellierung mit

¹⁵ European Medicines Agency. Koselugo; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2026]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/koselugo-h-c-005244-x-0018-g-par-assessment-report-variation_en.pdf.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daten von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen (Studie SPRINT; Referenzpopulation) sowie von Kindern ab 1 Jahr bis unter 7 Jahren (Studie SPRINKLE; Zielpopulation) durch. Die von der EMA vorgenommene Extrapolation der Wirksamkeitsdaten beruht damit primär auf Modellierungen zur Exposition und nicht auf klinischen Daten im vorliegenden Anwendungsgebiet. Bei NF1 handelt es sich um eine klinisch heterogene genetische Erkrankung, die durch fortschreitende kutane, neurologische, skelettale und neoplastische Manifestationen gekennzeichnet ist und durch Mutationen im NF1-Tumorsuppressorgen (17q11.2) verursacht wird. Die pathophysiologischen Hintergründe sind für die hier relevante Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit denen der älteren Patientinnen und Patienten identisch. Laut den Äußerungen der klinischen Experten ist die Tumorstadiumsgeschwindigkeit im frühen Kindesalter wiederum deutlich höher als bei älteren Patientinnen und Patienten. Zudem wurde von den klinischen Experten erläutert, dass insbesondere Schmerzen in der hier relevanten Patientenpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren wesentlich seltener auftreten als bei älteren Patientinnen und Patienten. Insgesamt ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien SPRINT und KOMET auf die Ergebnisse des 2. Datenschnitts der Studie SPRINKLE daher eingeschränkt. Gleichwohl stützen die gleichgerichteten Ergebnisse bei der angrenzenden Patientenpopulation Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche aus der Studie SPRINT die Ergebnisse der Studie SPRINKLE zum Endpunkt Tumorstadiumänderung bei Kindern zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Gesamtbewertung</u> In der vorliegenden Datenkonstellation ist trotz des einarmigen Studiendesigns eine Ableitung eines Zusatznutzens von Selumetinib zur Behandlung von Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) möglich. Basierend auf den Äußerungen der klinischen Experten kann beim vorliegenden Krankheitsbild und -stadium davon ausgegangen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine Spontanremissionen auftreten. Ferner ist die Tumorstadiumsgeschwindigkeit insbesondere im frühen Kindesalter deutlich höher als bei älteren Patientinnen und Patienten. Auf Endpunktebene lässt sich daher trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorstadiumsvolumens gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Selumetinib im Endpunkt Veränderung des Tumorstadiumsvolumens vorliegt. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen liegen aufgrund des einarmigen Studiendesigns keine geeigneten Daten vor. Somit lässt sich auch eine Abwägung mit potenziellen Nachteilen in der Gesamtbewertung nicht vornehmen. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens wird erschwert durch die großen patientenindividuellen Schwankungen, die geringe Zahl der Studienteilnehmer und den Vergleich gegenüber Baseline. Demgegenüber werden die Ergebnisse der Studie SPRINKLE zur Tumorstadiumsvolumenreduktion durch die gleichgerichteten Ergebnisse der

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Studie SPRINT in der direkt angrenzenden Patientenpopulation der Kinder ab 3 Jahren und Jugendlichen gestützt. Das Ausmaß des Zusatznutzen lässt sich vor dem Hintergrund relevanter Limitationen in der Datenlage somit nicht quantifizieren. Im Ergebnis wird in der vorliegenden Bewertungssituation für Selumetinib bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt. <u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u> Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist. Der Vorteil von Selumetinib in der relevanten Reduktion des Tumorumfanges wird im Vergleich zu Baseline festgestellt. Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Selumetinib (D-1285)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 22. Juni 2026

von 10:45 Uhr bis 11:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH**:

Frau Emmermann

Herr Prager

Frau Dr. Nguyen Chi

Frau Dr. Holzerny

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf**:

Herr PD Dr. Farschtschi

Angemeldeter Teilnehmender der **Sana Kliniken Duisburg GmbH**:

Herr Prof. Dr. Rosenbaum

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH**:

Frau Dr. Osowski

Herr Kuhlemann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir fahren fort mit der Anhörung zu Selumetinib, neues Anwendungsgebiet eines Orphans mit über 30 Millionen Euro Jahresumsatz; deshalb die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai 2026 zusätzlich zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als Basis der heutigen Anhörung. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutische Unternehmer Alexion Pharma Germany GmbH, von klinischen Experten, hier von Herrn PD Dr. Farschtschi vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und von Herrn Prof. Dr. Rosenbaum von den Sana Kliniken Duisburg. Als weiterer pharmazeutischer Unternehmer hat Merck Healthcare Germany GmbH eine Stellungnahme abgegeben und von den Verbänden der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Alexion Pharma Germany müssten anwesend sein Frau Emmermann, Herr Prager, Frau Dr. Nguyen Chi und Frau Dr. Holzerny, für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Herr PD Dr. Farschtschi, für die Sana Kliniken Duisburg Herr Professor Dr. Rosenbaum, für Merck Healthcare Germany Frau Dr. Osowski und Herr Kuhlemann – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Frau Höninghaus: Hier ist noch Frau Höninghaus als Patientenvertreterin vom Bundesverband Neurofibromatose.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist okay. Herzlich willkommen. – Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz einzuführen. Danach machen wir die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Alexion?

Frau Emmermann (Alexion Pharma): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Emmermann, Sie haben das Wort.

Frau Emmermann (Alexion Pharma): Vielen herzlichen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Gerne gehe ich einleitend auf einige Punkte ein und stelle unsere Sichtweise dazu dar. Zunächst möchte ich Ihnen unser Team kurz vorstellen: Mit mir in dieser Anhörung sind Herr Dominik Prager aus dem Bereich Market Access, Frau Dr. Aimey Nguyen-Chi, die bei uns in der Medizin tätig ist, sowie Frau Dr. Pascale Holzerny, die uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt hat. Mein Name ist Antje Emmermann, und ich leite bei Alexion den Bereich Market Access für Deutschland.

Bevor ich auf das heutige Verfahren eingehe, möchte ich kurz auf die beiden kürzlich abgeschlossenen Verfahren zu Selumetinib Bezug nehmen. Der G-BA ist in seinen Beschlüssen vom 7. Mai 2026 zu dem Ergebnis gelangt, dass für Erwachsene ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen besteht. Damit hat der G-BA die Wirksamkeit und den therapeutischen Stellenwert von Selumetinib über alle bewerteten Altersgruppen hinweg anerkannt. Auf dieser Grundlage möchten wir heute aufbauen.

Bei dem heute zu bewertenden Anwendungsgebiet geht es um Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1. In dieser frühen Entwicklungsphase werden zentrale Meilensteine der motorischen, sprachlichen und visuellen Entwicklung erreicht. Eine unkontrollierte Tumorprogression in diesem Alter kann zu irreversiblen Schäden führen, die den weiteren Lebensverlauf maßgeblich prägen. Plexiforme Neurofibrome sind bereits embryonal angelegt und zeigen gerade in den ersten Lebensjahren die höchste Wachstumsdynamik mit Volumenzunahmen von teils über 20 Prozent pro Jahr. Die Volumenzunahme ist eng mit der

Entwicklung klinischer Morbiditäten verbunden, die sich nach ihrer Manifestation nahezu nie mehr spontan zurückbilden. Entsprechend besteht hier ein besonders ausgeprägter Therapiebedarf. Bereits eine Stabilisierung oder geringfügige Reduktion des Tumorumfangs, die ohne Therapie nicht zu erwarten wäre, ist daher von hoher klinischer Bedeutung.

Mit dem Selumetinib-Granulat steht nun auch für Kleinkinder, die aufgrund ihres Alters keine Hartkapseln schlucken können, eine geeignete Darreichungsform zur Verfügung. Ich möchte an dieser Stelle besonders hervorheben, dass Selumetinib die erste und einzige zugelassene Therapie in dieser seltenen Erkrankung ab dem ersten Lebensjahr ist. Das ermöglicht einen früheren Therapiebeginn zu einem Zeitpunkt, zu dem irreversible Schäden noch verhindert werden können. Selumetinib hat sich seit der FDA-Zulassung im Jahr 2020 als wesentliche krankheitsmodifizierende Therapie bei Patienten mit symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibromen etabliert und verfügt als erste zugelassene zielgerichtete Therapie über die längste klinische Anwendungserfahrung. Das Granulat ermöglicht eine altersgerechte Verabreichung eines Wirkstoffs, der als Standard in der Versorgung etabliert ist, wobei Kapsel und Granulat klinisch äquivalent wirksam sind.

Mit den in der Stellungnahme nachgereichten Daten zum zweiten Datenschnitt der Studie SPRINKLE liegen nun vollständige Daten über eine Behandlungsdauer von fast zwei Jahren in patientenrelevanten Endpunkten vor. Die Tumorumfangänderung ist ein eigenständiger Endpunkt, den der G-BA in allen Verfahren zu Selumetinib anerkannt hat und der maßgeblich zur Ableitung des Zusatznutzens in den kürzlich abgeschlossenen Verfahren beigetragen hat. Unter der Behandlung mit Selumetinib konnte bei allen Patienten, also bei 100 Prozent, eine Reduktion des Tumorumfangs erzielt werden. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der sehr ausgeprägten Wachstumsdynamik im frühen Kleinkindalter die gemessene Tumorumfangreduktion den tatsächlichen Behandlungseffekt tendenziell unterschätzt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum auf hohem Niveau erhalten, was bei einer progressiven Erkrankung im Kleinkindalter einen eigenständigen klinischen Nutzen darstellt. Für die hier relevante Patientenpopulation ist neben der eigenständigen Bewertung der Studie SPRINKLE auch eine Übertragung der Ergebnisse aus den Studien SPRINT und KOMET sachgerecht. Die dafür notwendigen Kriterien sind sämtlich erfüllt. Die zugrunde liegende Krankheitsursache, eine Mutation im NF1-Gen, ist über alle Altersgruppen hinweg identisch. Die pathophysiologischen Hintergründe stimmen überein. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist dieselbe, und mit der Studie SPRINKLE liegt eigene klinische Evidenz vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib in dieser Altersgruppe bestätigt.

Die Ergebnisse sind über alle Studien hinweg konsistent und klinisch relevant auf patientenrelevanter Endpunktebene. Das Sicherheitsprofil von Selumetinib bestätigt sich auch bei der Granulatformulierung als gut handhabbar. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale, und die Ergebnisse sind auf der Basis von Langzeitdaten konsistent mit den Erfahrungen aus der pädiatrischen Anwendung.

Aus unserer Sicht ist es sachgerecht, für Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren einen Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber Best Supportive Care anzuerkennen. Dies gründet auf der konsistenten Wirksamkeit über alle Altersgruppen hinweg, der klaren und bei sämtlichen behandelten Patienten beobachteten Reduktion des Tumorumfangs sowie dem klinisch relevanten Potenzial, irreversible Komplikationen in einem besonders sensiblen Entwicklungsfenster zu verhindern. – Wir freuen uns auf eine konstruktive Diskussion mit Ihnen und Ihre Fragen. Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker und ist der entscheidende Punkt. Mich interessiert bezogen auf die Evidenzübertragung aus den höheren Altersgruppen, inwieweit sich der Krankheitsverlauf bei Kindern zwischen einem und drei Jahren gegenüber Kindern und Jugendlichen zwischen drei und 18 Jahren sowie gegenüber Erwachsenen unterscheidet. Gibt

es da einen Unterschied? Wenn ja, wie stellt der sich dar? – Herr Professor Rosenbaum, Herr Dr. Farschtschi, vielleicht können Sie uns dazu ein paar Takte sagen. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg): Wenn ich darf, fange ich direkt an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Rosenbaum, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg): Das ist genau die Altersgruppe, mit der ich mich als Kinderarzt beschäftige. Wir haben insgesamt drei Kinder in dieser Altersgruppe, die wir im Rahmen eines genehmigten Off-Label-Antrags schon behandelt haben, und ich kann sagen, wie auch die Studien gezeigt haben, dass die Wachstumstendenz plexiformer Neurofibrome gerade in diesem Alter viel größer ist, als bei jemandem, der meinetwegen die Pubertät hinter sich oder das Erwachsenenalter erreicht hat. Das heißt, wir sehen gerade bei den plexiformen Neurofibromen im Gesichtsbereich eine innerhalb weniger Monate zunehmende, von außen erkennbare Schwellung und Zunahme der Entstellung durch diesen Tumor.

Das ist, glaube ich, ein wesentlicher Unterschied gegenüber älteren Patienten, also älter aus meiner Sicht als Kinderarzt, wo die Wachstumsgeschwindigkeit dieser plexiformen Neurofibrome geringer ist. Auf der anderen Seite ist es so, das hatte ich in meiner Stellungnahme geschrieben: Wenn Sie ein ein- oder zweijähriges Kind mit einer Entstellung des Gesichts haben, ist das etwas, dessen sich dieses Kind überhaupt nicht bewusst ist. Das ist etwas, was die Eltern wahrnehmen und sagen, das sieht alles ganz schlimm aus. Für das Kind selber stellt das im jetzigen Lebensalter erst einmal kein Problem dar. Wenn sich das Kind dessen bewusst ist, sind schon mehrere Jahre ins Land gegangen, wo man nur noch eine geringere Tumolvolumenreduktion erreichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenbaum. – Herr Dr. Farschtschi, bitte.

Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Laut Literatur ist es so, dass das Wachstumsverhalten der plexiformen Neurofibrome gerade im frühen Kindesalter am schnellsten ist. Das ist im Grunde genommen auch unsere Erfahrung. Häufig ist es proportionales Wachstum. Es gibt dann noch eine zweite, kleinere Subgruppe der Patienten, wo diese plexiformen Neurofibrome in der Pubertät Fahrt aufnehmen. Um das zu erfassen, haben wir seit einigen Jahren ein großes Register, in dem wir mittlerweile über 7 000 Patienten erfasst haben. Unsere Kohorte legt nahe, dass ungefähr – das kann man grob überschlagen – ein Drittel der Kinder symptomatisch ist, aber zwei Drittel der Erwachsenen. Das heißt, diese Tumoren werden im Laufe des Lebens zum Problem.

Wenn man dann wieder rückrechnet zum Startzeitpunkt, es ist schwierig, plexiforme Neurofibrome zu erfassen, häufig, weil zu dem Zeitpunkt keine MRT vorliegen. Aber es gibt Indikationen, wo plexiforme Neurofibrome zum Beispiel im Bereich um die Blase herum liegen oder in Bereichen liegen, wo sie weder chirurgisch behandelbar sind, noch anderweitig kontrolliert werden können, und für die Fälle ist so eine frühe Behandlung durchaus sinnvoll und muss interdisziplinär besprochen werden. Da hatten wir in den letzten Jahren auch retrospektiv Fälle evaluiert, wo wir die Indikation zur Systemtherapie sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Farschtschi. – Ich schaue in die Runde und sehe Frau Benestante von der KBV und Frau Krumbiegel vom GKV-SV. Frau Benestante, bitte.

Frau Dr. Benestante: Der pU hat in der Einführung gesagt, dass Daten des zweiten Datenschnittes nachgereicht wurden, unter anderem Daten zur Tumolvolumenänderung. Bei den ein- bis dreijährigen Kindern lag die besterreichste prozentuale Volumenreduktion bei ungefähr minus 9,6 Prozent. Ich wollte gerne die Kliniker bitten, ob sie einschätzen könnten, ob eine Volumenreduktion in diesem Ausmaß bei Kleinkindern schon als klinisch relevant gesehen werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Rosenbaum, bitte.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg): Ich würde eine Volumenveränderung von unter 10 Prozent als nicht relevant einschätzen, kann das aber von den Fällen, die ich selber betreue, gar nicht bestätigen. Wir hatten in dem einen Fall, den wir in diesem Alter betreut haben, schon nach sechs Monaten Therapie eine Volumenreduktion von 40 Prozent festgestellt, und bei dem anderen Patienten war es knapp unter 20 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenbaum. – Herr Dr. Farschtschi, bitte.

Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Zum einen muss man sagen, in dem Alter wachsen die Tumoren relativ schnell. Das heißt, auch ein stabiler Befund ist aus klinischer Sicht als Erfolg zu werten, gerade wenn schwere Symptome wie zum Beispiel Destruktion von Bindegewebe oder bei PN, die um die Blase herum wachsen, drohen. Zum anderen ist es so, dass die volumetrische Erfassung von Tumoren gerade bei Kindern enorm schwierig ist. Die REINS-Kriterien sagen, signifikant ist eine Volumenänderung von mehr als 20 Prozent. Gerade bei diffusen Tumoren ist eine sinnvolle, genaue Volumetrie eigentlich nicht möglich, weil sozusagen die STIR-Sequenzen zu grob sind und die Tumorränder auf den STIR-Sequenzen nicht gut erfasst werden können. Das heißt, es gibt auch einen hohen intrinsischen Fehler bei der Tumorummetrie, was aber nicht den klinischen Wert schmälert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Farschtschi. – Frau Benestante, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Benestante: Ja, nur eine kurze: Also ist bei den kleinen Kindern eine Verringerung des Wachstums bereits als klinischer Therapieerfolg zu sehen?

Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Wenn das klinische Symptom durch diese Systemtherapie kontrolliert wird, ja. Wenn zum Beispiel Schmerzen weniger werden, das Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung weniger wird, zum Beispiel Atemwegstörungen, Schluckstörungen oder wie bei dem Blasenbeispiel, das ich genannt habe, wenn sozusagen eine Destruktion des Bindegewebes um die Blase herum, wenn das stabilisiert wird, ist das ein klinischer Erfolg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Farschtschi. – Frau Benestante, bitte.

Frau Dr. Benestante: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Krumbiegel, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Wir hätten eine Frage an die Kliniker, und zwar geht es darum, dass es sich bei der Erkrankung um eine genetische Erkrankung handelt, und uns würde interessieren, in welchem Alter die Diagnose in der Regel gestellt wird und ob man davon ausgehen kann, ob Kinder im Alter von einem bis zwei Jahren schon alle diagnostiziert worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu antworten? Herr Rosenbaum, bitte.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg): Ja, es ist so: Die klinischen Kriterien sind für diese Erkrankung definiert, und je kleiner, je jünger das Kind ist, umso schwieriger ist es, nur mit diesen klinischen Kriterien die Diagnose zu stellen, das muss man schon sagen. Bis zum Alter von sechs Jahren gelingt das bei nahezu allen Kindern, aber wenn wir ein Kind von einem oder zwei Jahren haben, kann es durchaus sein, dass die klinischen Kriterien noch nicht erfüllt sind. Man kann dann eine molekulargenetische Untersuchung machen, die in 95 Prozent der Fälle tatsächlich zum Nachweis der entsprechenden Mutation und damit zur Diagnose führt. In der Regel, glaube ich, kann man auch in diesem jungen Alter recht sicher eine Diagnose stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosenbaum. – Herr Farschtschi, Ergänzung?

Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Vielleicht als Ergänzung: Es gibt auch die familiären Fälle, wo schon grundsätzlich die NF1 im Raum steht und man es vielleicht sogar sehr früh durch eine molekulare Analyse bestätigt und natürlich auch getrieben durch die Symptomatik. Das heißt, wenn zum Beispiel ein Kind eine sehr schwerwiegende Skoliose hat und man die NF1 vielleicht gar nicht auf dem Zettel hat und in dem Zuge die Café-au-lait-Flecken auffallen und in der Bildgebung auffällt, man hat ein plexiformes Neurofibrom, was zu dieser Skoliose führt – diese Fälle haben wir auch häufig, wenn es um die durchschnittliche Erstdiagnose geht. Wir haben auch 50-Jährige, bei denen die Diagnose erstmalig gestellt wird. Man kann es, glaube ich, nicht so pauschal wiedergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Farschtschi. – Frau Krumbiegel, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Wir hätten noch eine Frage, die sowohl an den pU als auch an die Kliniker geht. In der pivotalen Studie gab es bei über 44 Prozent der Teilnehmer eine Therapieunterbrechung. Uns würde interessieren, welche konkreten unerwünschten Ereignisse dazu führten und wie lange diese im Durchschnitt anhielten und die zweite Frage an die Kliniker, wie diese Rate an Therapieunterbrechungen im Vergleich zu älteren Kindern und Jugendlichen einzuschätzen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nguyen Chi von Alexion, bitte.

Frau Dr. Nguyen Chi (Alexion Pharma): Frau Krumbiegel, habe ich Sie richtig verstanden, dass sich Ihre Frage darauf bezieht, dass 44 Prozent der Patienten einen Therapieabbruch hatten?

Frau Dr. Krumbiegel: Ja, genau. So steht das in der schriftlichen Stellungnahme.

Frau Dr. Nguyen Chi (Alexion Pharma): Das kann ich gerne noch einmal erklären, und zwar gab es in der SPRINKLE-Studie unerwünschte Ereignisse, aber keine unerwünschten Ereignisse haben zu Therapieabbrüchen geführt. Die unerwünschten Ereignisse waren lediglich nur von Grad 1 und 2. Es gab keine UE von Grad 4 oder 5 und keine neuen Sicherheitssignale darunter.

Hatten Sie sich noch auf die schweren unerwünschten Ereignisse bezogen oder die schwerwiegenden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Krumbiegel, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Nein, wir hatten uns nur für die Therapieunterbrechungen interessiert, weil uns die Rate recht hoch erschien und wir wissen wollten, woran diese Therapieunterbrechungen in den konkreten Fällen lagen und wie die im klinischen Alltag einzuschätzen sind, auch im Vergleich zu den älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

Frau Dr. Nguyen Chi (Alexion Pharma): Genau. Die Gründe für die Therapieunterbrechungen sind uns bekannt. Die sind konsistent mit den Langzeitdaten, die wir für Selumetinib vorliegen haben. Es handelt sich dabei um MEK-Inhibitor-Klasseneffekte, die auch in den Langzeitdaten gezeigt worden sind, sodass es keine Bedenken an neuen Sicherheitssignalen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Krumbiegel, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Vielen Dank dafür. Wie gesagt, wenn die Kliniker das auch in den verschiedenen Altersklassen einschätzen könnten, wären wir dankbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosenbaum, bitte.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg): Wir hatten bei der Therapie auch Therapieunterbrechungen, und zwar im Wesentlichen wegen Hautnebenwirkungen, also Hautausschläge, Nagelbettentzündungen, die sehr schmerzhaft sein können, die als typische Nebenwirkungen unter der Therapie auftreten. Da gibt es ja so ein Stufenschema, wie man das behandeln kann und letztendlich, wenn man mit Supportivmaßnahmen, mit einer Dosisreduktion nicht hinkommt, dann würde man die Therapie unterbrechen.

Ich würde denken, dass wir bei unseren Patienten – Insgesamt haben wir bisher 40 Patienten, allerdings im Alter von einem bis 18 Jahren, mit MEK-Inhibitoren behandelt. Ich

würde schätzen, bei ungefähr 20 Prozent haben wir eine Therapieunterbrechung machen müssen, ungefähr im Schnitt von vier Wochen und haben dann wieder mit der Therapie beginnen können. Prinzipiell haben wir den Eindruck, dass jüngere Kinder, Kleinkinder weniger Nebenwirkungen haben, die Therapie besser vertragen, als ältere Kinder, das heißt Jugendliche oder Patienten nach der Pubertät.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosenbaum. – Herr Farschtschi, bitte.

Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Ich kann das bestätigen. Unsere klinische Erfahrung ist auch, dass kleine Kinder vor der Pubertät, die weniger Nebenwirkungen zeigen, in der Pubertät mehr Hauterscheinungen haben. Das Einzige, was bei kleinen Kindern offensichtlich häufiger auftritt, sind Nagelbettentzündungen, was bei postpubertären Menschen und Erwachsenen eher seltener ist, aber durch Supportivmaßnahmen gut beherrschbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Farschtschi. – Frau Krumbiegel, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Krumbiegel: Ja, vielen Dank. Wenn es die Zeit zulässt, dürfen wir noch eine weitere Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Frau Dr. Krumbiegel: Uns würde noch interessieren, welche Rolle das Symptom Schmerz in dieser besonders jungen Altersgruppe spielt und wie das im klinischen Alltag überhaupt erhoben werden kann, und genauso, was die Lebensqualität angeht. Wie wird das im klinischen Alltag erhoben? Die Frage geht an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosenbaum, bitte.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg): Schmerzen gibt es auch in diesem jungen Alter. Selbst bei Neugeborenen, bei Frühgeborenen, gibt es validierte Skalen, mit denen man Schmerzen erheben kann. Das ist das eine. Das andere ist, Schmerzen spielen für die Population, um die es hier geht, eigentlich eine absolut untergeordnete Rolle. Bei den Patienten, die wir in dem jungen Alter behandeln, war Schmerz überhaupt kein Problem, sondern es waren entweder funktionelle Beeinträchtigungen durch einen Tumor, der meinetwegen die Atemwege zugeedrückt hat, oder das Symptom Entstellung. Entstellung, das hatte ich vorhin schon gesagt, wirkt sich natürlich auf die Lebensqualität aus, aber ein ein-, zwei- oder dreijähriges Kind werde ich dazu schlecht befragen können, weil es sich der Entstellung nicht bewusst ist. Da gibt es aber Mechanismen, also Fragebögen, um die Eltern zu befragen, was das betrifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosenbaum. – Herr Farschtschi, bitte.

Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Ich stimme dem zu. Schmerz ist eine Rarität bei kleinen Kindern. Bei älteren Kindern ab dem sechsten bis zehnten Lebensjahr, bei knochenassoziierten PN, also wirbelsäulenassoziiert, oder im Bereich des Beckens, an der Hüfte, kommen Schmerzen mitunter einmal vor. Was ich aber relevant finde, sind Overgrowth-Symptome, sozusagen Beinlängendifferenz, bei sehr kleinen Kindern, bei proximal gelegenen PN, die zwar nicht schmerzhaft sind, aber eine funktionelle Beeinträchtigung machen. Insofern ist Schmerz nachrangig, ja, aber die funktionellen Beeinträchtigungen häufiger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Farschtschi. – Frau Krumbiegel, das war es, oder?

Frau Dr. Krumbiegel: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich muss leider noch einmal zu dem zurückspringen, was wir auf die Frage von Frau Benestante diskutiert hatten, weil es, denke ich, ein springender Punkt ist, welche Reduktion im Baseline-Vergleich hier relevant ist. Ich wollte für die Fachgesellschaften sagen, dass dieser zweite Datenschnitt, der jetzt nachgereicht wurde und der Ihnen leider so nicht vorliegt, 25 Behandlungszyklen einschließt. Alle Patienten hatten die Möglichkeit, 25 Behandlungszyklen abzuschließen, weil Sie, glaube ich, Herr Rosenbaum gesagt hatten, bei Ihnen hätten die eine größere Reduktion. Wenn man sich den zeitlichen Verlauf anschaut, ist die am Anfang stärker als im längeren Verlauf.

Für uns ist nach wie vor die Frage, ob diese Reduktion nach 25 Zyklen von knapp 10 Prozent, bei den Ein- bis Dreijährigen im Vergleich zu der in der Gesamtstudie erreichten Reduktion, also Gesamtstudie, SPRINKLE-Studie, heißt ein bis sieben Jahre von fast dem Doppelten oder gut dem Doppelten, zu erwarten oder für Sie relevant ist. Wir sehen die beste erreichbare prozentuale Volumenreduktion höher in der Gesamtgruppe als bei der Subgruppe der Ein- bis Dreijährigen. Es sind allerdings geringe Patientenzahlen, also Gesamtgruppe 36 und die Subgruppe 13; einfach, dass Sie dazu noch etwas sagen. Die Antwort ist für mich jetzt ein wenig heterogen gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir noch einmal an. Herr Rosenbaum, Sie hatten die 10 Prozent eher zurückhaltend bewertet, und Herr Farschtschi hat gesagt, es kommt darauf an, wo der Tumor liegt und wie es insgesamt aussieht, ob damit verbunden noch weitere Beeinträchtigungen sind. Sie hatten zum Beispiel das Blasengewebe oder den die Blase umgebenden Bereich genannt. Herr Professor Rosenbaum, bitte.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg): Es ist richtig, dass eine Volumenreduktion von unter 20 Prozent nie als nicht signifikant betrachtet wird. Das ist das eine. Das Zweite ist, dass uns die Volumenreduktion, die wir bei unseren sehr jungen Patienten von über 40 Prozent erreicht haben, total überrascht hat, dass wir in so kurzer Zeit so eine wirklich große Volumenreduktion erreicht haben. Auf der anderen Seite muss man sagen, wenn ich davon ausgehe, dass ein plexiformes Neurofibrom im jungen Kindesalter im Vergleich zu älteren Patienten eine besonders hohe Wachstumsrate hat, dann wäre ein Steady State oder eine geringe Volumenreduktion von, sagen wir einmal, 9 Prozent – das war, glaube ich, der Wert – in diesem Alter anders zu bewerten als bei einem 25-Jährigen. Das ist, glaube ich, das, was Herr Farschtschi auch sagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosenbaum. – Herr Farschtschi, bitte.

Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf): Ich wollte noch einmal sagen, die Volumetrie ist natürlich ein wichtiger Wert für Studien. Wir setzen es in der klinischen Routine tatsächlich sehr selten ein. Wenn man sich die Studien anschaut, und das ist in Übereinstimmung mit unserer klinischen Erfahrung, ist Time-to-Response bezüglich Volumetrie relativ lange, bis man diesen Volumeneffekt nachweist. Time-to-Response bezüglich Symptomatik ist wesentlich schneller. Das trifft sowohl für Schmerz als auch für funktionelle Beeinträchtigungen zu. In der klinischen Routine ist die Volumetrie für uns in der Beurteilung der Wirksamkeit nachrangig, auch wenn es ein wichtiger Surrogatparameter ist, auch für die Fortführung. Man kann vielleicht rückblickend sagen, bei den Patienten, die klinisch gar nicht ansprechen, ist die Volumetrie vielleicht ein Zünglein an der Waage, um zu entscheiden, ob man Therapien längerfristig fortführt oder nicht, ob man überhaupt ein Ansprechen sieht. Aber wir würden Therapieentscheidungen nicht ausschließlich von der Volumetrie abhängig machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Farschtschi. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Das ist das, was wir haben. Ich habe es jetzt noch einmal hineingeschrieben. Es ist immer etwas unglücklich, wenn Sie die Zahlen nicht haben. Aber es ist an der Grenze, nehme ich auf jeden Fall mit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Meine Frage knüpft daran an. Wenn man sich eine Volumenreduktion um 9 Prozent anschaut, ist das eine Mittelwertbetrachtung. Das heißt, einzelne Patienten haben weniger, und andere Patienten haben deutlich mehr. Meine Frage knüpft an das an, was Herr Farschtschi gesagt hat, insbesondere bezogen auf die Symptomatik, die, wie er gerade sagte, im klinischen Alltag die größere Rolle spielt. Wenn ich Patienten habe, bei denen zum Beispiel die Harnblasenobstruktion behandelt werden kann oder besser wird, ist meine Frage jetzt an den pU: Haben Sie dazu Informationen? Sie haben für die Studie erst einmal die Volumenänderung angegeben, aber wäre es nicht sinnvoll, das an solche Symptomaten zu knüpfen und dann zu sehen, welche Patienten bezogen auf ihre Symptomatik tatsächlich profitieren und wie viele das sind? Wäre das nicht eine sinnvolle Herangehensweise, um besser zu verstehen, was das tatsächlich für die Kinder bedeutet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Emmermann, Sie haben sich für den pU gemeldet.

Frau Emmermann (Alexion Pharma): Ich möchte die Frage an meine Kollegin, Frau Nguyen Chi, weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nguyen Chi, bitte.

Frau Dr. Nguyen Chi (Alexion Pharma): Uns liegen keine konkreten Daten bezüglich der Korrelation Symptomatik und spezifische Tumolvolumenreduktion vor, jedoch kann man sagen, dass die wichtigsten Symptome unter plexiformen Neurofibromen in der SPRINKLE-Studie unter anderem vor allem Entstellungen waren, die Herr Rosenbaum genannt hat, aber auch Einschränkungen in der Bewegung, vor allem bei den ganz jungen Kindern. Ich denke, die Daten zeigen auf jeden Fall, dass ein frühzeitiger Einsatz von Selumetinib essenziell ist, um vor allem das Fortschreiten, aber auch die damit verbundenen Symptome zu unterbinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nguyen Chi. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank, das nehme ich jetzt erst einmal so hin. Theoretisch könnte man die Daten miteinander verbinden, wenn man einerseits die Symptomatik erhoben hat, andererseits sich die Volumenänderung anzuschauen, bei welchen Volumenänderungen es nötig ist, um sagen zu können, das hat auch Auswirkungen auf die Symptomatik. Aber das nehme ich jetzt so hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Holzerny vom pU hat sich auch gemeldet. Bitte schön.

Frau Dr. Holzerny (Alexion Pharma): Ich möchte kurz hinsichtlich der Symptomatik ergänzen: Wir hatten vorher die Thematik Schmerz angesprochen. Es ist so, wir hatten den Global Impression of Severity gemessen, elternberichtet für die bewertungsrelevante Patientenpopulation. Da ist es so, wie eben von Klinikern gesagt worden ist, zu Baseline hatten 70 Prozent der Patienten keine Schmerzen. Man sieht aber nach 25 Zyklen, dass der Wert auf 100 Prozent gestiegen ist. Das heißt, mit der frühzeitigen Behandlung von Selumetinib greift man da ein, um die Schmerzen durch die spätere Beeinträchtigung zu verhindern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holzerny. – Frau Müller, KBV, letzte Frage, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich glaube, Herr Vervölgyi meinte eher, dass man eine Verbindung herstellt, dass eine Schmerzreduktion, nicht die durchschnittlichen Werte, mit einer Volumenreduktion einhergeht, dass eine bestimmte Volumenreduktion einhergeht. Ich meine, es sind nur 13 Patienten in dieser kleinen Altersgruppe. Das geht dann schon fast in eine Einzelfallbetrachtung. Aber haben Sie da etwas? Ich frage nur, weil Sie jetzt gesagt haben, insgesamt 30 Prozent weniger Schmerzen und insgesamt die und die Volumenreduktion, aber nicht sicher, ob das miteinander verknüpft ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Emmermann hat sich gemeldet. Aber ich denke, Frau Müller, dabei gehen wir in den Bereich der Spekulation. Frau Emmermann, bitte.

Frau Emmermann (Alexion Pharma): Ja, das ist, denke ich, eine Analyse, die wir aufgrund der geringen Patientenzahl so nicht durchführen können. Man muss dazu sagen, dass es keine klare Korrelation zwingend gibt zwischen der Volumenänderung und einer Schmerzreduktion. Es kommt sehr darauf an, wo die PN lokalisiert sind und welche Strukturen entsprechend beeinträchtigt werden. Deshalb: Das kann man in diesem Fall wirklich nicht seriös auswerten. Aber insgesamt zeigen sich auf jeden Fall diese deutlich positiven Effekte im Verlauf der Studie über die fast zwei Jahre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Emmermann. – Ich sehe keine weiteren Fragen. Frau Emmermann, Sie können fortfahren und ein kurzes Schlusswort sprechen. Bitte schön.

Frau Emmermann (Alexion Pharma): Sehr gerne, vielen Dank. – Danke für die angeregte Diskussion heute. Selumetinib stellt den etablierten Therapiestandard für Patienten mit symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 dar. Mit der nun verfügbaren Granulatformulierung ist erstmals eine altersgerechte Anwendung bereits ab einem Alter von einem Jahr möglich. Dies ermöglicht die Option einer zielgerichteten Therapie unmittelbar nach Diagnosestellung und somit zu einem Zeitpunkt, an dem irreversible Schäden noch verhindert werden können. In der vorliegenden Population wurde bei allen behandelnden Patienten eine Reduktion des Tumorumfanges beobachtet – trotz der in diesem Alter besonders ausgeprägten Wachstumsdynamik. Auch das haben wir eben besprochen.

Vor diesem Hintergrund sehen wir auch für die Altersgruppe von einem bis unter drei Jahren einen Zusatznutzen. Wir danken Ihnen allen für die heutige Diskussion und möchten unseren besonderen Dank auch an Sie richten, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Emmermann, an Sie und Ihr Team, danke auch an Herrn Professor Rosenbaum und Herrn Dr. Farschtschi für die Antworten. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, und wir machen sofort mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön und auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 11:22 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-331-z Selumetinib

Stand: Januar 2026

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Selumetinib

[Behandlung von symptomatischen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) zwischen 1 und < 3 Jahren]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Operation (Resektion)
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: • Selumetinib: Beschluss vom 21.12.2023
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selumetinib L01EE04 Koselugo	<u>Anwendungsgebiet laut Positive Opinion:</u> Koselugo as monotherapy is indicated for the treatment of symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (PN) in patients with neurofibromatosis type 1 (NF1) aged 1 year to less than 7 years and for older patients with swallowing difficulties. <u>Vorläufige Übersetzung:</u> Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern zwischen 1 Jahr und unter 7 Jahren sowie älteren Patienten mit Schluckbeschwerden zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.
Selumetinib L01EE04 Koselugo	Zugelassenes Anwendungsgebiet: Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.
Mirdametininb L01EE05 Ezmekly	Ezmekly als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-331z (Beratung nach § 35a SGB V)
Selumetinib**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 19. Dezember 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	5
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	36
Referenzen	39

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LL	Leitlinie
LoE	Level of Evidence
NF-1	Neurofibromatosis Type 1
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PNT	periphere Nerventumore
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) bei Kindern zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation plexiforme Neurofibrome durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 19.11.2025 abgeschlossen. Am 27.11.2025 erfolgte eine Überprüfung der iterativen Handsuche. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 289 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine relevanten systematischen Reviews identifiziert werden.

3.3 Leitlinien

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2025 [4].

Central nervous system cancers; version 2.2025.

Zielsetzung/Fragestellung

Management of Central nervous system cancers.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger aktueller Evidenz zu konkreten Wirkstoffen bei der Therapie der NF-Typ 1, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: unklar
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: unklar
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: unklar
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: unklar
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Suche in PubMed. Keine weiteren Angaben.

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence (≥1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus (≥85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus (≥50%, but <85% support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Empfehlungen

PRIMARY SPINAL CORD TUMORS: SYSTEMIC THERAPY^a

MISCELLANEOUS CNS TUMORS		
Preferred	Other Recommended	Useful in Certain Circumstances
• None	• Bevacizumab ¹ (neurofibromatosis type 2 [NF2] vestibular schwannomas with hearing loss); see BRAIN-D 4 of 7	• Belzutifan ^{b,2} (VHL-associated CNS hemangioblastomas not requiring immediate surgery or those for whom surgery is contraindicated due to location or prior surgeries or comorbidities, growing or symptomatic) • Mirdametininib ³ for the treatment of adult and pediatric patients ≥2 years of age with neurofibromatosis type 1 (NF1) who have symptomatic plexiform neurofibromas (PN) not amenable to complete resection

FOOTNOTES

^a An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for any recommended systemic biologic therapy in the NCCN Guidelines.

^b Belzutifan has been FDA-approved for the treatment of VHL-associated CNS hemangioblastomas not requiring immediate surgery.

REFERENCES

- Plotkin SR, Duda DG, Muzikansky A, et al. Multicenter, prospective, phase II and biomarker study of high-dose bevacizumab as induction therapy in patients with neurofibromatosis type 2 and progressive vestibular Schwannoma. J Clin Oncol 2019;37:3446-3454.
- Srinivasan R, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Phase 2 study of belzutifan (MK-6482), an oral hypoxia-inducible factor 2α (HIF-2α) inhibitor, for von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated clear cell renal cell carcinoma [abstract]. J Clin Oncol 2021;39(Suppl):Abstract 4555. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Virtual Meeting; June 4-8, 2021.
- Moertel CL, Hirbe AC, Shuhaiber HH, et al. ReNeu: A pivotal, phase IIb trial of mirdametininib in adults and children with symptomatic neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibroma. J Clin Oncol 2025;43:716-729.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Version 2.2025, 08/28/25 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

PSCT-A

DGNC, 2022 [2] & [3].

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren; S2k-Leitlinie, Langversion 1.1.

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie der peripheren Nerventumoren.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur Therapie der NF-Typ 1, insbesondere im deutschen Versorgungskontext, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: trifft teilweise zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- offen formulierte Literaturrecherche zu diagnostischen und therapeutischen Aspekten in der Versorgung von PNTs mit dem Schwerpunkt auf den letzten 10 Jahren. Ergänzt wurde die gefundenen Literaturstellen durch Literaturzitate der jeweiligen Autoren der einzelnen Unterkapitel.

LoE/GoR

- Die Bewertung der Literatur erfolgte durch die Autoren der Unterkapitel. Eine formale Evidenzsynthese erfolgte nicht, da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt
- Konsensusprozess: Empfehlungen finden sich in den Formulierungen wieder.

Tabelle 3. Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Beschreibung	Ausdrucksweise
Starke Empfehlung	Soll/soll nicht
Empfehlung	Sollte/sollte nicht
Empfehlung offen	Kann erwogen/verzichtet werden

Empfehlungen

2.7 Therapie

Einer Therapieempfehlung geht eine sorgfältige Diagnostik des allgemeinen Zustands, der speziellen neurologischen Störung, der lokalen Raumforderung gemäß klinischer Einschätzung, Neurosonografie, gegebenenfalls elektrophysiologischer Diagnostik voraus. Jeder Nerventumor kann prinzipiell mit folgenden Strategien betreut werden:

1. Beobachtung mit spezieller zeitgerechter Kontrolle,
2. Operative Resektion unter Schonung der Nervenfunktion,
3. Operative Teilresektion und Zusatztherapie,
4. Medikamentöser Heilversuch durch systemische Therapie mit EGFR-, MEK- oder mTOR-Inhibitoren,
5. Radiotherapie,
6. Therapiekombinationen.

Aus ärztlicher Sicht zielt die Therapieentscheidung primär auf die Schonung von Nervenfunktionen, wobei sowohl kurzfristige als auch langfristige Aspekte Berücksichtigung finden. Diese Zielsetzung und die Möglichkeit diese zu erreichen, werden den Patienten klar kommuniziert. Diese funktionellen Aspekte müssen gegebenenfalls in Einklang gebracht werden mit dem individuellen Patientenwunsch, häufige Operationen möglichst zu vermeiden bzw. Behandlungspausen einlegen zu können.

2.8 Therapie von Nerventumoren, die im Rahmen einer genetischen Tumorprädisposition auftreten

Das Auftreten eines peripheren Nerventumors in der Kindheit, Jugend, Adoleszenz oder im jungen Erwachsenenalter oder das Auftreten von zwei oder mehr peripheren Nerventumoren in allen Lebensabschnitten führt unmittelbar zu dem Verdacht auf das Vorliegen einer genetischen Disposition, bei der eine größere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung von Nerventumoren besteht. Diese genetisch determinierten Erkrankungen, die sogenannten Neurofibromatosen, bedeuten die grundsätzliche Möglichkeit des Auftretens von Nerventumoren am selben Nerven zeitgleich oder im longitudinalen Verlauf, ferner die Möglichkeit mehrerer Nerventumoren an verschiedenen Extremitäten oder die Variante von mehreren Nerventumoren in einem Körper-Segment. Daher ist prinzipiell eine Heilung der Tumorerkrankung nicht möglich. Das Hauptaugenmerk muss sich auf die funktionelle Schonung des Tumor-tragenden Nerven und das Vermeiden von neurologischen Ausfällen und Schmerzen richten. (→ Kapitel 5)

4. Therapie des solitären Nerventumors

Dieses Kapitel behandelt die Therapiestrategien bei solitären Nerventumoren. Geleitet von der Klinik soll bei Verdacht eines Nerven-assoziierten Tumors eine zielführende Diagnostik aus Bildgebung (MRT ohne und mit KM/ Neurosonographie/ Elektrophysiologie) erfolgen, um die exakte Lagebeziehung des Tumors zum Nerven und dessen Umgebung darzustellen und die Funktionsbeeinträchtigungen zu objektivieren (→ Kapitel 3 Diagnostik).

Grundsätzlich kommen sowohl konservative als auch operative Strategien in Frage. Die Auswahl der Behandlungsform hängt maßgeblich von den Symptomen, dem individuellen Wachstumsverhalten und den individuellen Bedürfnissen der Betroffenen ab. Die jeweilige Lokalisation des Tumors hat dabei einen erheblichen Einfluss auf das Vorgehen (s. Unterkapitel).

Wird eine OP-Indikation gestellt, soll der Tumor unter Einhaltung bestimmter Grundkriterien mikrochirurgisch funktionserhaltend durch Enukleation verkleinert oder komplett reseziert werden.

Nach Erläuterung der Therapiestrategien werden im Folgenden die einzelnen Körperregionen und die daraus resultierenden Besonderheiten erläutert.

4.1. Therapiestrategien

4.1.1 Beobachtung

Asymptomatische Tumoren ohne bildgebende Zeichen für eine möglicherweise bestehende Malignität können bei fehlendem Wachstum beobachtet werden [95].

4.1.2 Kontrollen

91 % der Tumoren peripherer Nerven sind gutartig. In den meisten Fällen sind die Tumoren symptomatisch. Hier sind vorrangig die lokale Schwellung, Schmerzen und neurologische Ausfälle, v.a. sensibler Natur zu verzeichnen [76, 96]. Bei gutartigen Tumoren peripherer Nerven, die keinen Funktionsverlust oder Schmerzen bedingen, können regelmäßige Kontrollen durchgeführt werden. Eine artdiagnostische Zuordnung ist trotz einer deutlichen

Verbesserung der Aussagekraft der bildgebenden Diagnostik (MRT, hochauflösender Nervenultraschall, F18-FDG-PET) nicht immer eindeutig möglich [18, 97-99] (s.a. Kapitel 4). Bei fehlender artdiagnostischer Zuordnung anhand einer histopathologischen Untersuchung einer Gewebeprobe soll daher bildgebende und klinische Kontrollen bei den Patienten mit tumorösen Läsionen peripherer Nerven erfolgen. Nach initialer Diagnosestellung soll eine Wiedervorstellung in einem kurzfristigen Intervall (3 Monate) erfolgen. Im Verlauf kann bei fehlenden Veränderungen von Größe und Symptomatik eine Intervallerweiterung erfolgen (jährlich, später 2-jährlich) [100].

4.1.3 Änderung der Therapiestrategie

In den meisten Fällen präsentieren sich die solitären peripheren Nerventumoren mit Schmerzen und einer für den Patienten störenden lokalen Schwellung und Berührungsempfindlichkeit. In vielen Fällen sind sensorische Defizite, in einigen Fällen motorische Defizite apparent [76, 96, 100]. Bei Vorliegen oder Auftreten dieser ist die operative Entfernung mit dem Ziel der Kompletresektion und des Funktionserhalts (s.u.) die Therapie der Wahl.

Bei Vorliegen eines motorischen Defizits ist von einer schweren Schädigung des Trägernerven auszugehen und es sollte eine operative Therapie zur Druckentlastung des Trägernervs mit dem Ziel des Erhalts des Trägernervs erfolgen. Dies hat das Ziel weitere motorische Ausfälle zu vermeiden und eine Regeneration der motorischen Funktion zu ermöglichen. Das Vorliegen eines motorischen Defizits kann jedoch auch Hinweis für einen malignen Tumor sein, daher sollte vor der operativen Versorgung ggf. weitere Diagnostik und eine differenzierte Therapieplanung erfolgen (s. Kapitel 8).

Bei einer Größenzunahme der tumorösen Läsion in der Kontrollbildgebung sollte ebenfalls eine Änderung der Therapiestrategie mit Evaluation einer operativen Therapie durchgeführt werden [100].

4.2. Operative Therapie

Statement 4.2.1	Neu -Stand 2022
Bei Raumforderungen, die suspekt auf eine lymphatische Erkrankung sind und mit potentieller Lymphknotenvergrößerung einhergehen, soll differentialdiagnostisch an die Möglichkeit des Vorliegens eines peripheren Nerventumors gedacht und in die Planung von Diagnostik und Therapie einbezogen werden.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 4.2.2	Neu -Stand 2022
Das Ziel der operativen Therapie eines solitären benignen Nerventumors soll die Komplettresektion mit Erhalt der motorischen und der sensiblen Funktion und der Reduktion von durch den Tumor verursachten Schmerzen sein.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 4.2.3	Neu -Stand 2022
Bei Resektion eines Tumors peripherer Nerven sollen gezielte Maßnahmen zur besseren Visualisierung (Operationsmikroskop und/ oder Lupenbrille) angewendet werden, um die Beurteilung von Tumoren und assoziierten Nervenstrukturen sowie die Sicherheit der chirurgischen Resektion zu verbessern.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 4.2.4	Neu -Stand 2022
Die direkte intraoperative Stimulation des Tumorepineurium soll zur Detektion der optimalen Epineurektomie-Stelle und intraneural zur Funktionsprüfung einzelner Faszikel angewandt werden, um die Sicherheit und operative Entscheidungsfindung hinsichtlich des Funktionserhalts günstig beeinflussen und soll als intraoperative elektrophysiologische Kontrolle zu optimieren.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

4.3 Operative Therapie solitärer Nerventumoren verschiedener Regionen

Empfehlungen:

Empfehlung 4.3.1	Neu -Stand 2022
Bei Resektionen von Tumoren im Bereich der oberen Extremitäten soll in der Planung von Diagnostik und Therapie die optimale Schonung der sensiblen und motorischen Handfunktion besondere Berücksichtigung finden.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 4.3.4.1	Neu -Stand 2022
Viszeral bzw. retroperitoneal lokalisierte Tumoren können differentialdiagnostische und zugangsbezogene Herausforderungen bedingen. Das Vorgehen soll interdisziplinär abgestimmt werden.	
Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 1, Enthaltung: 0	

Empfehlung 4.3.4.2	Neu -Stand 2022
Bei kernspintomografischem Nachweis eines unklaren retroperitonealen Nerventumors bei syndromalen Patienten oder bei Patienten mit einem positiven PET Befund soll zunächst eine geschlossene Biopsie zur Diagnosesicherung erfolgen (s. Kapitel 7)	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

5. Therapie multipler Nerventumoren

5.1. Therapiestrategien: Beobachtung, Kontrolle und Änderung der Therapiestrategie

Dieses Kapitel behandelt die Therapie bei Auftreten von zwei oder mehr Nerventumoren. Für die Entscheidung der individuell besten Therapiestrategie sind klinische Symptomatik, neurologische und neuroradiologische Befunde sowie die daraus resultierende nervenchirurgische Beurteilung wesentlich:

Empfehlungen:

Empfehlung 5.1.1	Neu -Stand 2022
Bei schon bekannter genetischer Konstitution bzw. schon bekannten weiteren Nerventumoren und Auftreten eines symptomatischen Nerventumors, soll eine sorgfältige klinische und neurologische Untersuchung vorgenommen und weiterführende Diagnostik veranlasst werden.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 5.1.2	Neu -Stand 2022
Bei Nachweis multipler tief-sitzender Tumoren (Gefäßnervenstraßen am Oberarm und am Oberschenkel, Tumoren des Plexus brachialis, des Plexus lumbosacralis und/ oder des Rumpfes, mit thorakaler oder retroperitonealer Ausdehnung), ohne belastende oder mit sehr geringer Symptomatik soll eine Beobachtung mit regelmäßiger neurologisch-funktioneller und bildgebender Kontrolle erfolgen.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 5.1.3	Neu -Stand 2022
Bei Nachweis multipler Tumoren, mit klinischer und radiologischer Progredienz einzelner Läsionen, soll die Indikation zur operativen Behandlung gestellt werden mit dem Ziel einer Dekompression und weitgehenden Funktionsschonung bzw. Besserung der Erholungsaussichten.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 5.1.4	Neu -Stand 2022
Bei Patienten mit multiplen Nerventumoren soll ein Strategiewechsel von der Beobachtungsstrategie zur aktiven Behandlungsstrategie bei Auftreten folgender Merkmale geprüft werden (s. Kapitel 8):	
• beobachtete Vergrößerung, • Zunahme an Häufigkeit und/ oder Intensität von Reizsymptomen, • Verschlechterung der motorischen Funktion (auch intermittierend) wie Fallenlassen von Gegenständen, • neue und starke Schmerzen, • Konsistenzänderung, • Verschlechterung der neurophysiologischen Parameter (u.a. Zeichen der Denervierung im EMG → Kapitel 4.1.2.2), • anhaltende Ungewissheit und resultierende Belastung für den Patienten sowie • bei ungenügender Compliance hinsichtlich der regelmäßigen Kontrollvorstellungen.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Hintergrundtext:**5.1. Therapiestrategien: Beobachtung, Kontrolle, Änderung der
Therapiestrategie****Das gleichzeitige Auftreten von zwei oder mehr Nerventumoren**

Das gleichzeitige Auftreten von zwei oder mehr Nerventumoren ist noch seltener als das Vorkommen eines einzelnen Nerventumors bei einer einzelnen Person und wird auf ca. 3% aller peripheren Nerventumoren (PNT) geschätzt. Multiple periphere Nerventumoren können im Verteilungsbereich einzelner Nerven an einer Extremität, einem Arm oder Bein, oder auch an verschiedenen Lokalisationen beider Körperhälften vorkommen. Sobald zwei oder mehr Nerventumoren vorliegen, ist von einer genetisch bedingten erhöhten Bereitschaft zur Ausbildung dieser Tumoren auszugehen (→ Kapitel 3 Epidemiologie), einer Neurofibromatose oder einem Mosaik einer Neurofibromatose. Ebenfalls liegt eine größere Wahrscheinlichkeit für eine Beteiligung mehrerer Nervenfaszikel an der Tumorgenese vor, weshalb zum einen eine klare Trennung zwischen Tumor und gesunden Nervenabschnitten erschwert oder unmöglich sein kann und zum zweiten das Risiko einer neuen Funktionsstörung durch Tumorresektion steigt.

Am häufigsten handelt es sich um ein sogenanntes *genetisches Mosaik einer Neurofibromatose*. Dabei tragen einzelne Körperzellen eine genetische Veränderung, die zur gehäuftten Entstehung von Nerventumoren führt.

Deutlich seltener liegt das *Vollbild einer Neurofibromatose*, eine generalisierte Veränderung in allen Körperzellen und in den Stammzellen vor (Keimbahn-Mutation), womit die Neigung zur Nerventumor-Bildung am gesamten Körper besteht. Wenn ein Vollbild einer Neurofibromatose vorliegt, kommen dennoch typischerweise nur bei 20-30% der Patienten periphere Nerventumoren an mehreren Stellen, multifokal, vor, während bei den meisten NF-Patienten kraniale oder spinale Tumoren überwiegen.

Die stärkste biologische Aktivität weisen die Tumoren bei NF vor dem 30. Lebensjahr auf. Relativ zügiges Wachstum in dieser Lebensphase verursacht typische Symptome wie Kribbeln, ausstrahlenden Schmerz und Empfindlichkeit in der Region. Beim Auftreten oder Weiterwachsen in den folgenden Lebensdekaden ist die Symptomatik wesentlich milder.

Die individuelle Konstitution des Betroffenen und eine eventuell vorbekannte familiäre oder individuelle Neurofibromatose sind zu berücksichtigen und zu prüfen: Alle Patienten mit zwei oder mehr Nerventumoren sollen eine genetische Beratung durch einen gemäß Gen-Diagnostik-Gesetz sachkundigen Arzt erhalten (→ Kap 3).

Bei positiver Familienanamnese und/ oder Vorliegen von zwei oder mehr Tumoren ist bei allen diagnostischen und therapeutischen Schritten diese NF-Konstitution zu berücksichtigen. Sie bedeutet, dass chirurgische Radikalität für den Patienten keine Heilung erbringen kann, weshalb anstelle dieser sonst üblichen Zielsetzung die Schonung der Nervenfunktionen bei geringst-möglicher Belastung der Patienten in den Fokus rückt.

Gerade wenn mehrere Nerventumoren bei einem Patienten diagnostiziert werden, soll sorgfältig abgewogen werden, ob einer dieser Nerventumoren oder mehrere behandlungsbedürftig und operationsbedürftig sind und welche beobachtet werden können oder sollten.

In operativer Hinsicht wird eine Indikation gezielt für den progredient symptomatischen Prozess gestellt mit dem Ziel einer weitgehenden Funktionsschonung bzw. Besserung der Erholungsaussichten [76, 100, 101].

Das klinische Bild bei multiplen Nerventumoren

Bei oberflächlichen Tumoren wird von den Patienten eine Schwellung und allmähliche Größenzunahme bemerkt; zu neurologischer Symptomatik kommt es spät, zunächst bei Druck oder Berührung. Die Initial-Symptomatik bei multiplen Nerventumoren beginnt häufig mit intermittierenden Missempfindungen wie Kribbeln, elektrisierendem Gefühl, Überempfindlichkeitsgefühl oder Schmerzen [76, 191, 192]. Ebenfalls können eine Schwäche bei Alltagstätigkeiten wie Schreiben, Tasse halten etc. auffallen. In den Serien zur peripheren Nerventumoren nehmen jene bei genetischer 10 bis 20% der Fälle ein.

In der klinisch-neurologischen Untersuchung werden Sensibilität, Schmerzmerkmale, Temperatur-Empfindung, motorische Kraftentfaltung und Koordination erhoben und ein Reiz-Syndrom geprüft mittels Kompressions- und Dehnungsmanövern sowie Hoffmann-Tinel-Zeichen. Die Palpation erlaubt eine Beurteilung hinsichtlich der Tumor-Abgrenzung zur Umgebung, der Verschieblichkeit und der Konsistenz des Tumors.

Wenn die multiple Situation mit Nerventumoren bestätigt ist, folgt die zusätzliche klinische Prüfung auf eine mögliche Neurofibromatose Typ 1, Typ 2 oder Typ 3 (→ Kapitel 3). Wird dabei der V.a. auf das Vorliegen einer Neurofibromatose erhärtet, so werden eine Basis-Diagnostik für Neurofibromatose, eine genetische Beratung und eventuell genetische Diagnostik angeraten.

Strategie bei multiplen Nerventumoren

Bei asymptomatischen oder symptomarmen Tumoren ohne Zeichen einer aktuellen Vergrößerung kommt eine Beobachtung durch klinisch neurologische und bildgebende Verlaufskontrollen in Betracht.

Bei symptomatischen Tumoren mit wiederholt längeren symptomfreien Intervallen kann ebenfalls eine Beobachtung erwogen werden.

Bei neu diagnostizierten Tumoren, für die mit dem Patienten und den Kollegen eine Beobachtung vereinbart wird, sind regelmäßige Kontrollen, anfänglich in 3 bis 6 Monatsabständen, langfristig bei nachgewiesener Stabilität in 1- bis 2-Jahres-Intervallen angezeigt. Führend sind dabei die klinische Befragung und neurologische Untersuchung. Ebenfalls können Neurosonografie und Neurophysiologie kontrolliert und so eine latent zunehmende Kompression der Nervenstrukturen eventuell relativ frühzeitig und vor Eintreten manifester Ausfälle identifiziert werden (→ Kapitel 4).

Besondere Kontrolle ist speziell für NF-Patientinnen während einer Schwangerschaft erforderlich, da hierunter raschere Progression vorbestehender Nerventumoren beobachtet wurde [193].

Änderung der Therapiestrategie

Bei symptomatischen Tumoren mit klinischer Progression im Sinne anhaltender, wiederkehrender oder zunehmender Reizsymptome und insbesondere bei Schmerzen mit zunehmendem Charakter soll keine Beobachtung geplant bzw. diese abgebrochen und eine operative Behandlung, zumindest eine operative Exploration und histologische Diagnosesicherung vorbereitet werden. Hintergrund sind die Zielsetzungen eines möglichst langfristigen Funktionserhalt sowie rechtzeitigen Identifizierung einer Änderung der biologischen Tumordignität. Bei klinischem V.a. eine Funktions-relevante Beeinträchtigung des Tumor-tragenden Nerven sind Neurosonografie und Neurophysiologie sinnvolle Untersuchungsmaßnahmen, die als Basis- und Verlaufsdagnostik dienen können (→ Kapitel 4).

Für einen Wechsel von der Beobachtungsstrategie zur aktiven Behandlungsstrategie sprechen folgende Merkmale:

- eine beobachtete Vergrößerung, da eine Funktion-schonende Resektion im kleineren Tumorstadium eine günstigere Prognose hat;
- eine Zunahme an Häufigkeit und/ oder Intensität von Reizsymptomen wie Kribbeln, Schmerz, zeitweilige Schwäche (Fallenlassen von Gegenständen), da eine Funktionserholung bei Tumorresektion im frühen Stadium eine günstigere Prognose hat;
- neue und starke Schmerzen, die Zeichen einer Malignisierung sein können;
- eine Verschlechterung der neurophysiologischen Parameter (Amplitudenabnahme der sensiblen und motorischen Nervenleitgeschwindigkeit, Latenzzunahme der NLG im betroffenen Nervenabschnitt, Denervierungszeichen im EMG → Kapitel 4.1.2.2), die am ehesten im frühen Tumorstadium rückbildungsfähig sind;
- eine Verschlechterung der motorischen Funktion, die am ehesten im frühen Stadium rückbildungsfähig ist und Zeichen einer Malignisierung/ eines malignen peripheren Nervenscheidentumors MPNST (→ Kap. 8) sein kann,
- eine ungenügende Compliance des Patienten hinsichtlich der regelmäßigen Kontrollvorstellungen.

5.2. Operative Therapie multifokaler Nerventumoren

Empfehlung 5.2.1	Neu -Stand 2022
Bei symptomatischen, klinisch und radiologisch progredienten multiplen Tumoren sollte eine weitgehende mikrochirurgische Resektion unter Neuromonitoring und unter Erhaltung der Funktions-tragenden Nervenfaszikel erfolgen.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 5.2.2	Neu -Stand 2022
Die nervenchirurgischen Strategien bei multiplen Schwannomen und Neurofibromen sollen gemäß Tabelle 5 erfolgen.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Tabelle 5: Nervenchirurgische Strategie und Schritte bei multiplen Schwannomen und Neurofibromen (Antoniadis, Harhaus, Assmus 2020):

- Longitudinale Hautschnitte, ggf. in Abschnitten, mit weitgehender Berücksichtigung der Hautlinien und des Nervenverlaufs des Nervenhauptstamms,
- Exposition und Identifizierung des Tumor-tragenden Nerven proximal und distal des Tumors,
- Funktionelles Mapping durch Neurostimulation über der Tumorzirkumferenz mit Nachweis eines stummen Areals mit mikroskopischer Festlegung der Epineurotomie-Linie,
- Longitudinale Epineurotomie unter dem Mikroskop,
- Mikrochirurgische Tumorenukleation über schrittweise Verkleinerung und Aushöhlung,
- gegebenenfalls wiederholte elektrophysiologische Zwischenkontrolle.
- Bei Identifizierung mehrerer Faszikel als Tumorursprung können auch innerhalb des Tumors potentiell funktionelle, aber tumoröse Faszikel vorhanden sein (Übergang zu plexiformer Variante, → siehe Kapitel 7). Während die sog. Enukleation sonst ein sicheres Verfahren darstellt, kann diese hier das Risiko einer direkten Läsion funktioneller Faszikel bedeuten; dieses Risiko kann nur durch maximale mikroskopische Vergrößerung und wiederholte elektrophysiologische Kontrollen eingegrenzt werden. Hier muss anstelle einer Enukleation eine Biopsie oder erweiterte Biopsie zur Histologie-Sicherung und Entlastung gewählt werden (→ Kapitel 7 Plexiforme Tumoren).
- Die elektrophysiologisch stummen Regionen können reseziert werden, bis die durch das Tumolvolumen erzeugte Nerven-Spannung erheblich reduziert ist.
- Wenn eine Identifizierung der Grenze zwischen Epineurium und Tumoroberfläche gelingt, können die tumortragenden Faszikel proximal und distal identifiziert werden.
- Es folgt der elektrophysiologische Ausschluss essenzieller Funktion dieser Tumorfaszikel: Durch direkte Nervenstimulation werden die funktionstüchtigen Nervenfaszikel elektrophysiologisch identifiziert, mikrochirurgisch gezielt geschont und erhalten. Nur die elektrophysiologisch „stummen“ Tumor-tragenden Faszikel werden reseziert.
- Komplette Resektion: Wenn alle Tumor-tragenden Faszikel elektrophysiologisch stumm sind, werden diese jeweils mikrochirurgisch im Gesunden und damit der Tumor komplett reseziert.
- Partielle Resektion: Wenn Tumor-tragende Faszikel als elektrophysiologisch aktiv identifiziert werden, die partielle Resektion des Tumors und Erhaltung tumoröser, noch funktionell relevanter Faszikel.

5.2.1 Multiple Nerventumoren der Extremitäten

5.2.1.1 Resektion

5.2.1.2 Operative Zusatztechniken

Bei symptomatischen, klinisch und radiologisch progredienten multiplen Tumoren wird eine weitgehende Resektion unter Neuromonitoring und unter Erhaltung der Funktions-tragenden Nervenfaszikel empfohlen.

Ziele der Operation sind

1. die mikrochirurgische funktionserhaltende Resektion des symptomatischen/progredienten oder suspekten Tumors/ der Tumoren und
2. die Materialgewinnung zur Diagnosesicherung.

Die nervenchirurgische Strategie und die wichtigsten operativen Schritte bei multiplen Schwannomen und Neurofibromen sind in **Tabelle 5** zusammengefasst. Konzeptionell ist bei der Wahl der Hautschnitte zu berücksichtigen, dass die betroffenen Patienten voraussichtlich weitere Operationen benötigen werden. Die Anwendung des Operationsmikroskops und des elektrophysiologischen Monitoring erlauben eine frühe Identifizierung der durch den Tumor verdrängten und veränderten Nerven Faszikel, sodass diese frühzeitig neurophysiologisch überprüft und umso besser geschont werden können. Beide Zusatz-techniken steigern die Sicherheit und die Perspektive für ein funktionell günstiges Ergebnis [76].

Multiple Nerventumoren im Verlauf eines einzelnen Nervens:

Multiple Nerventumoren bei genetischer Disposition treten gehäuft im Bereich von Plexus brachialis, Plexus lumbosacralis und an den Arm- und Beinnerven auf. Bei multiplen Nerventumoren im Verlauf eines Nerven kann die Identifizierung des Symptom-auslösenden Tumors schwierig sein. Im Fall von nahe beieinander liegenden Tumoren kommt die subtotale Enukleation mehrerer Tumoren über einen Zugangsweg in Betracht, in der oben beschriebenen Technik, mit Stoppen der Resektion bei Amplitudenminderung in den elektrophysiologischen Tests.

Perlschnur-Formation:

Bei multiplen Nerventumoren im Verlauf eines Nerven in einer Perlschnur-Formation wird nach klinischer und radiologischer Einschätzung die Resektion des Haupttumors mit den deutlichsten Zeichen der Progression oder die partielle Enukleation mehrerer Tumor-„perlen“ geplant. Intraoperativ werden die betroffenen Nervenabschnitte exponiert und primär eine Dekompression unter Schonung der funktionellen, oft tumorösen Faszikel vorgenommen.

Empfehlungsgrad: Mehrere Literaturzitate belegen ein funktionell etwas schlechteres Outcome bei Operationen von Nerventumoren mit multiplen Vorkommen und genetischer Disposition [101]. Die schwierigere Resektabilität betrifft in erster Linie die Neurofibrome bei NF1 [76]. Um die Aussicht auf eine stabile oder gebesserte Nervenfunktion zu gewährleisten und das Risiko einer Funktionsverschlechterung so niedrig wie möglich zu halten, soll gegebenenfalls auf eine komplette Resektion verzichtet werden zugunsten einer subtotalen oder partiellen Resektion [76, 100].

5.2.1.2 Operative Zusatztechniken

Die Neurosonographie kann genutzt werden

- zur Planung des operativen Zugangs bei oberflächlichen Tumoren,
- zur Beurteilung der Tumorausdehnung bei tief-gelegenen Tumoren,
- zur Identifizierung des/ der betroffenen Nerven
- und zur Kontrolle der Resektion.

Markierungssubstanzen und Spezialfilter

- Die Visualisierung des Tumors und der Tumor-Nerven-Grenze kann mit Hilfe von Natrium-Fluorescein intravenös und durch Verwendung des YELLOW 560 nm Mikroskop-Filter verbessert werden [106, 194].

Intraoperative Neurophysiologie

- Neurophysiologische Techniken sind für alle Nerventumoren (mit Ausnahme rein sensibler subkutaner Nervenendastumoren) anzuwenden (→ Kapitel 4):
- die direkte Nervenstimulation mit Visualisierung der motorischen Antwort,
- die direkte Nervenstimulation mit Aufzeichnung des Muskelaktionspotentials MAP,
- die direkte Nervenstimulation mit Registrierung sensibel-evozierter Potenziale SEP oder eines sensiblen NAP und/ oder
- die trans-kranielle elektrische Stimulation mit Registrierung der motorisch evozierten Potentiale MEP.

Während bei solitären Tumoren in der Regel die reine direkte Nervenstimulation oft ausreicht, ist bei multiplen Tumoren eine komplexere Überwachung häufig angezeigt, insbesondere bei multiplen Tumoren im Verlauf eines Nerven. Sämtliche dieser Methoden werden initial vor Resektionsbeginn angewendet, um eine sog. Baseline zu erstellen. Zur Kontrolle während der Tumorverkleinerung, vor der Resektion des Tumor-tragenden Faszikels sowie ebenfalls nach dessen Resektion und am Ende der Tumorresektion zur Überprüfung des Funktionserhalts werden diese wiederholt durchgeführt und mit der Baseline verglichen.

Empfehlungen und Evidenz aus der Literatur: Die erste große und systematische Serie zu Nerventumoren aus der Arbeitsgruppe von David Kline [101], dem Wegbereiter der peripheren Nerven Chirurgie in Nordamerika, berichtet über 397 Nerventumoren über eine Behandlungsperiode von 30 Jahren: Hier waren 91% der Tumoren gutartig und 9% waren maligne Nerventumoren (MPNST). Die Lokalisation war an der oberen Extremität bzw. am Plexus brachialis am häufigsten, dabei traten Neurofibrome häufiger als Schwannome auf. Unter 237 Neurofibromen waren 96 (41%) NF1-assoziiert. Die Resektion von NF-assoziierten Tumoren war deutlich schwieriger. Bei diesen gelang eine komplette Resektion in 76%, und 83% zeigten eine stabile oder gebesserte neurologische Funktion.

Eine besondere Herausforderung stellten plexiforme Neurofibrome dar, bei denen auch eine Teilresektion oft nicht möglich oder für neue Defizite verantwortlich war. Ebenfalls können diese in einer Konstellation auftreten, bei der zusätzlich multiple kleinere Tumoren den Hauptnerven begleiten, womit eine Resektion ohne funktionellen Ausfall nur geringe Aussicht hat. Dennoch konnte in Einzelfällen eine Teilresektion und Druckentlastung sinnvoll sein und eine Symptombesserung erreichen.

In seiner Serie von 442 symptomatischen und chirurgisch versorgten Nerventumoren beobachtete Desai 2017 ein deutlich jüngeres Alter zum Manifestationszeitpunkt bei NF1-assoziierten Tumoren (durchschnittlich 21,8 Jahre) im Gegensatz zu non-NF-Neurofibromen (33,3 Jahre), während Schwannom-Patienten hier durchschnittlich 42,7 Jahre alt waren [100].

In einer aktuellen Serie von über 201 Nerventumoren [76] waren 175 gutartig, darunter 49 NF1-assoziiert und 21 NF3-assoziiert, was einer überproportionalen NF-Beteiligung von 40% entspricht, vergleichbar der Serie von Kim et al. 2005. Unter 19 MPNST waren 16 NF-assoziiert. Diese sehr hohen Anteile von NF-assoziierten Tumoren bzw. Patienten zeigen den hohen Zustrom der NF-Patienten an Spezialzentren wie New Orleans [101] und Toronto [76] aufgrund der deutlich schwierigeren Behandlung und daher notwendigen besonderen Expertise.

Eine komplette Resektion (gross total resection GTR) gelang nur bei 45% der Neurofibrome gegenüber 77% der Schwannome. Bei Lokalisation im Bereich des Plexus brachialis,

thoracalis oder lumbosacralis gelang die Kompletresektion seltener als bei Extremitätentumoren. Hinsichtlich der Radikalität spielte die NF-Assoziation keine wesentliche Rolle. Motorische Defizite waren am häufigsten bei den MPNST (37%) festzustellen, auch bei 31% der Neurofibrome, deutlich seltener, bei 13%, der Schwannome.

Im Falle bereits vorbestehender Defizite trat bei keinem dieser Patienten infolge der Operation eine Verschlechterung ein, mit Ausnahme zweier MPNST-Patienten.

Bei präoperativer Normalfunktion waren jedoch bei 12 Schwannom-Operationen und 4 Neurofibrom-Operationen neue Paresen zu beobachten, häufig auch permanent.

Ein weiteres wichtiges klinisches Symptom sind senso-algetische Störungen, die ebenfalls bei Neurofibromen häufiger sind (45%) im Vergleich zu Schwannomen (30 %). Wiederum waren Verschlechterungen bei vorbestehenden Defiziten selten und seltener als neue postoperative Defizite (12 bei Schwannomen).

Das häufigste präoperative Symptom war Schmerz von neuropathischem Charakter im Versorgungsbereich des betreffenden Nerven, bei 76% der Neurofibrome, 68 % der MPNST und 58% der Schwannome; dieser wurde durch die Operation nicht verschlimmert. Neue Schmerzen traten nur in Einzelfällen, bei insgesamt 6 Tumorresektionen, auf.

Die Rezidivrate dieser Kohorte betrug 5,3% für Schwannome im Verlauf von 49,6 Monaten und 8,2% für Neurofibrome im Verlauf von 41,2 Monaten, lag also unter 10% im Verlauf von 3 ein halb bis 4 Jahren. Bei NF-assoziierten Tumoren lag das Rezidiv-Risiko höher: bei Schwannomatose bei 14,3%, bei NF1 bei 15,4%, und die höchste Rezidivrate wiesen mit 21% die MPNST auf. Im Falle nur subtotaler Resektion war dies der stärkste Prädiktor für ein Rezidivwachstum.

Eine kleinere Studie [191] fokussiert auf Schwannome und Neurofibrome im Bereich des Plexus brachialis und stellt auch hier die guten Funktionsergebnisse heraus, die, ebenso wie in den Arbeiten von Kim et al. und Guha et al., wesentlich durch die gezielte Anwendung von intraoperativem neurophysiologischem Monitoring erreicht werden. Ebenso plädieren Siqueira und Kollegen aufgrund ihrer Serie von 18 Plexus-Tumoren, darunter 11% mit NF, für Neuromonitoring und stellen zusätzlich den Nutzen in der Erfassung subklinischer Befunde in der präoperativen Diagnostik heraus [195].

Eine weitere große Serie berichten Montano et al. 2016 mit 173 Tumoren bei 150 Patienten. Sie erreichten überwiegend funktionelle Verbesserungen durch Tumorresektion und sahen durch komplette Resektion die beste Aussicht für neurologische Erholung und wenig Rezidiv-Risiko [196].

In einer Vergleichsstudie von 30 NF 2-assoziierten Schwannomen gegenüber 30 non-NF-Schwannomen beobachteten Bendon et al. 2014 für beide Gruppen eine hohe Inzidenz an präoperativem Schmerz, bei NF2-Assoziation jedoch in fast einem Drittel präoperative sensible und motorische Funktionsminderung, ähnlich wie in der Serie von Guha et al. 2018. Postoperativ traten häufiger neue Defizite bei den non-NF-Tumoren auf, die sich jedoch im frühen postoperativen Verlauf sämtlich auflösten, mit sehr guten, sogar leicht besseren Ergebnissen in der NF-Gruppe.

Diese aufgeführten Studien sehr erfahrener Zentren erlauben folgende **Schlussfolgerungen und Empfehlungen:**

- NF1-assoziierte Nerventumoren, Neurofibrome, treten durchschnittlich zwei Dekaden früher mit klinischer Symptomatik in Erscheinung als non-NF-Nerventumoren. Bei NF2-assoziierten Nerventumoren beträgt der Unterschied zur non-NF-Population nur eine Dekade [100].

- NF1-, NF2- und NF3-assoziierte Nerventumoren, Neurofibrome und Schwannome, verursachen Reizsymptome wie Schmerz und Parästhesie sowie neurologische Defizite.
- Eine komplette Resektion gelingt bei NF seltener (knapp 80% laut Kim et al. 2005 und Guha et al. 2018) als bei non-NF-Tumoren [76, 101].
- Bei Schwannomen besteht eine größere Aussicht auf komplette Resektion als bei Neurofibromen (unter 50% [76])
- Eine Teilresektion kann eine Stabilisierung oder Verbesserung der Symptome erreichen, jedoch auch eine anhaltende Verschlechterung auslösen.
- Die erfahrenen Zentren sprechen eine sehr klare Empfehlung für eine mikrochirurgische Operationstechnik und intra-operatives Neuromonitoring aus: Im Falle multipler Tumoren führt diese kombinierte Methode häufig zu subtotaler Resektion oder Dekompression durch Volumenreduktion [76, 191, 196], was der infiltrativen Tumorbilogie und der Zielsetzung der Funktionsschonung Rechnung trägt.

5.2.2 Kopf-Hals/ Stamm / Thorax / Retroperitoneum / Viszeralraum

Für orbito-faziale Tumoren, wie sie bereits im Kindesalter bei Neurofibromatose Typ I auftreten, ist ein individualisiertes interdisziplinäres Konzept erforderlich/ zu fordern/ zu empfehlen, um sowohl ophthalmologische Funktion als auch kosmetische Aspekte und die Langzeitperspektive des Tumorgeschehens adäquat zu berücksichtigen.

Tumoren am Kieferwinkel können den Nervus facialis und weitere Hirnnerven durch Tumorwachstum in der Schädelbasis in deren Funktion bedrohen. Sie benötigen daher besondere Expertise von in der Schädelbasischirurgie ausgewiesenen Kollegen. Eine Vorstellung in einem anerkannten Schädelbasiszentrum kann angezeigt sein. Nerventumoren der Spinalnerven mit primär paraspinal-extraforaminärem Wachstum können durch intraforaminäre Ausdehnung in den Spinalkanal eine Myelonkompression mit Paresen und Sphinkterstörungen auslösen. Bei progredienten, auch radikulär erscheinenden Defiziten ist die primäre Zielsetzung eine Dekompression des Myelons vor einer eventuell zusätzlichen Dekompression/Verkleinerung des extraspinalen Tumoranteils.

Multiple Nerventumoren des Plexus cervicalis und des Plexus brachialis können durch Vorwachsen in die Halsweichteile Kompression und Verlagerung von Trachea, Schilddrüse und Gefäßen bis hin zur Tracheomalazie oder Durchblutungsstörungen verursachen. Ebenfalls kann eine Ausdehnung nach kaudal in das Mediastinum zur Verlagerung der Gefäße des Aortenbogens Anlass geben oder bei mehr lateraler Ausdehnung die obere Thoraxapertur und pulmonale Strukturen beeinträchtigen. Diese komplexen Tumorkonstellationen benötigen eine sorgfältige interdisziplinäre Evaluation der klinischen und radiologischen Befunde durch ein interdisziplinäres Team von HNO-Chirurgen, Thorax-Chirurgen und Neurochirurgen.

Die chirurgische Entfernung kutaner Tumoren mittels Laser-Photo-Koagulation, Elektrokauterisation oder chirurgische Exzision soll mit den Patienten sorgfältig erörtert werden, weil jede Entfernung, auch mit sogenannten minimalinvasiven Methoden, Narbengewebe mit verminderter Elastizität verursacht und unmittelbar daneben weitere Tumoren im Verlauf entstehen können.

Kutane Tumoren bei NF 1 sollen chirurgisch entfernt werden, wenn diese Symptome verursachen mechanischen Reizen ausgesetzt sind, Ulzerationen oder Blutungen aufweisen.

Sehr kleine Tumoren von weniger als 5 mm Größe sind für die Anwendung von Laser-Photo-Koagulations-Behandlungen oder monopolarer Diathermie (Elektrokauterisation) geeignet, weil hierbei eine Vielzahl von Tumoren in kurzer Zeit behandelbar ist, ohne dass in der Regel Hautnähte erforderlich werden.

Größere Tumoren, insbesondere über 10 oder bis mehrere Zentimeter betragend, sind überwiegend chirurgisch und unter Einsatz von Hautnähten oder Intrakutan-Nähten zu entfernen. Die durch die Tumoren verursachte erhebliche Haut-Ausdehnung und Ausdünnung wird durch eine Teilresektion der erkrankten Haut behandelt.

5.2.2.1 Konzept bei multiplen Tumoren der Kopf-Hals-Region

Tumor-Behandlungen in diesem Bereich bedürfen eines individuell erarbeiteten Konzepts, meist innerhalb eines interdisziplinären Teams.

Für orbito-faziale Tumoren, wie sie bereits im Kindesalter bei Neurofibromatose Typ I auftreten, ist ein individualisiertes interdisziplinäres Konzept erforderlich, um sowohl ophthalmologische Funktion als auch kosmetische Aspekte und die Langzeitperspektive des Tumorgeschehens adäquat zu berücksichtigen [197-201]. Bei NF1 assoziierten Neurofibromen können erheblich deformierende Veränderungen überwiegend im oberen Gesichtsabschnitt und im Bereich der Orbitae entstehen. Da häufig die Haut, speziell die Lidhaut mit betroffen ist, kann meist nur eine Teilresektion vorgenommen werden. Wenn das infiltrative Tumorwachstum eine Lidptose mit Fehlstellung und Funktionsstörung des Augapfels verursacht, wünschen einige Patienten eine Enukleation und plastische Versorgung mit künstlichem Augapfel [198, 201]. Wichtigster Aspekt aus Sicht der Betroffenen ist, bei Erhaltung der Cornea-Bedeckung, die Erlangung einer funktionellen Lidöffnung [200].

Tumoren am Kieferwinkel benötigen besondere Expertise in der Schonung der Kapsel der Glandula parotis/ Glandula submandibularis oder Glandula sublingualis und werden daher überwiegend HNO-chirurgisch oder interdisziplinär HNO-chirurgisch und neurochirurgisch geplant und durchgeführt. Besonderes Augenmerk benötigt hierbei der Nervus facialis, der am Austritt aus dem Foramen stylomastoideum einen sehr oberflächlichen Verlauf in Richtung der Parotis nimmt. Insgesamt sind Nerventumoren in dieser Region selten; auch hier können Schwannome besser und vollständiger entfernt werden als Neurofibrome, welche wiederum meist mit genetischer Konstitution einer NF1 assoziiert sind [202] und vielfach eine Teilresektion benötigen.

Tumoren der Hals-Gefäß-Nerven-Loge benötigen Expertise in der Darstellung und Schonung sowohl der kaudalen Hirnnerven als auch der Arterien und Venen sowie gegebenenfalls die Notwendigkeit zu deren Rekonstruktion (→ Kap. 5).

5.2.2.2 Konzept bei multiplen Tumoren von Körperstamm und Thorax

Periphere Nerventumoren, insbesondere multiple und/oder plexiforme Neurofibrome mit einem Ursprung im Bereich der zervikalen Nervenwurzeln und/oder des Plexus brachialis verursachen neben der direkten Störung der betroffenen peripheren Nerven sekundäre Störungen durch Vorwachsen in angrenzende Geweberäume:

- Ein Vorwachsen paraspinaler/ intraforaminärer Tumoren in den Spinalkanal kann eine Myelonkompression mit Tetraparese und Sphinkterstörungen auslösen; die chirurgische Resektion ist daher indiziert; zugleich birgt diese bei NF ebenfalls größere Risiken für Morbidität und Mortalität [203-206].
- Ein Vorwachsen in die Halsweichteile verursacht Kompression und Verlagerung von Trachea, Schilddrüse und Gefäßen bis hin zur Tracheomalazie oder Durchblutungsstörungen.

- Eine Ausdehnung nach kaudal in das Mediastinum kann zur Verlagerung der Gefäße des Aortenbogens Anlass geben und andererseits bei mehr lateraler Ausdehnung die obere Thoraxapertur und pulmonale Strukturen beeinträchtigen.

Hier ist stets eine sorgfältige interdisziplinäre Evaluation der klinischen und radiologischen Befunde mit den HNO-Chirurgen, Thorax-Chirurgen und Neurochirurgen erforderlich zur Prüfung folgender Aspekte:

- Beteiligung der lateralen oder dorsalen Wirbelsäulen-Abschnitte oder intraspinale Tumorwachstum.
- Tumor-Beziehung zu A. carotis communis und Vena jugularis, Differenzierung von komprimierendem und infiltrativem Wachstum.
- Prüfung potenzieller Optionen einer Gefäß-Rekonstruktion im Falle infiltrativen Wachstums.

Aspekte werden interdisziplinär sorgfältig geprüft und ggf. diagnostische Zusatzmaßnahmen (wie MR-Angiographie, digitale Subtraktionsangiographie, KM-Computertomographie) identifiziert, eine interdisziplinäre chirurgische Strategie erarbeitet und dem Patienten verständlich vorgeschlagen vor einer gemeinsamen Entscheidung. Folgende beiden Fragen sind maßgeblich für den interdisziplinären Austausch und die Entscheidungsfindung:

1. Mit welcher Maßnahme wird für den Patienten ein Gewinn in der Behandlung der Tumorerkrankung erreicht? Ist die erzielbare Minderung des Tumolvolumens relevant für den Krankheitsverlauf/ die Prognose?
2. Mit welcher Maßnahme kann eine Stabilisierung der Nervenfunktion erreicht werden?

5.2.2.3 Konzept bei multiplen Tumoren von Retroperitoneum und Viszeralraum

→ Kapitel 4

Für die Behandlung multipler Tumoren des Retroperitoneums und des Viszeralraums gelten dieselben Konzepte wie bei singulären Tumoren. Der einzige Unterschied besteht im Hinblick auf die Radikalität, die hier seltener angestrebt wird, während die Zielsetzung der Nervenschonung im Vordergrund steht.

5.2.3 Kutane Tumoren

3 treten bei einem erheblichen Teil der Patienten mit Neurofibromatose Typ I auf.

Kutane Tumoren bei NF 1 können chirurgisch entfernt werden, wenn diese Symptome verursachen oder mechanischen Reizen ausgesetzt sind.

Sehr kleine Tumoren von weniger als 5 mm Größe sind für die Anwendung von Laser-Photo-Koagulations-Behandlungen oder monopolarer Diathermie (Elektrokauterisation) geeignet, weil hierbei eine Vielzahl von Tumoren in kurzer Zeit behandelbar ist, ohne dass in der Regel Hautnähte erforderlich werden [207, 208]. Typischerweise hinterlassen diese Behandlungen jeweils eine pigmentarme bis weiße, etwas verhärtete, narbige Haut.

Größere Tumoren, insbesondere über 10 oder bis mehrere Zentimeter betragend sind überwiegend chirurgisch und unter Einsatz von Hautnähten oder Intrakutan-Nähten zu entfernen. Die durch die Tumoren verursachte erhebliche Haut-Ausdehnung und Ausdünnung wird durch eine Teilresektion der erkrankten Haut behandelt.

Wesentlich ist dabei die Erhaltung einer gesunden Subkutis, um eine adäquate Wundheilung zu gewährleisten.

Die chirurgische Entfernung kutaner Tumoren durch eine der drei oben genannten Maßnahmen (Laser-Photo-Koagulation, Elektrokauterisation oder chirurgische Exzision) ist mit den Patienten sorgfältig zu erörtern, weil jede Entfernung, auch mit sogenannten minimalinvasiven Methoden, Narbengewebe mit verminderter Elastizität verursacht und unmittelbar daneben weitere Tumoren im Verlauf entstehen können.

Typischerweise zeigen kutane Tumoren bei NF 1-Patienten während der Pubertät ein gesteigertes Auftreten und Wachstumsschübe; ebenfalls ist phasenweise vermehrtes Auftreten bis in das mittlere Lebensalter festzustellen.

Klinisch sind diese Tumoren überwiegend von sehr weicher Konsistenz, für einige Patienten mit erheblichem subjektivem Juckreiz verbunden. Einzelne Patienten berichten von spontanem und auf Manipulation sowie Druck auftretenden Schmerz. Ferner sind diese Tumoren durch mechanische Manipulation, beispielsweise durch Kleidungsstücke, Irritationen ausgesetzt, was zu Ulzerationen und Blutungen führen kann.

Bei Reizzuständen besteht daher grundsätzlich die Indikation zur Behandlung. Sämtliche zur Verfügung stehenden Therapiemaßnahmen führen in der Regel zu einer subjektiven Beschwerdebesserung und Zufriedenheit der Patienten, bei den abladierenden Prozeduren jedoch erst nach einem längeren Intervall von mehreren Monaten.

Diese und alternative Methoden wurden in einer Literaturrecherche von Verma und Kollegen 2018 analysiert und bewertet.

Eine weitere Behandlungsmethode stellt die sogenannte photodynamische Therapie PH2-Studie dar, die bei oberflächlichen Hauttumoren am Körperstamm und den Extremitäten anwendbar ist.

Medikamentös wird ein Behandlungsversuch mit Ranibizumab analysiert, einem VEGF monoklonalen Antikörper, der Tumoren von 5-20 mm Größe betrifft. Diese Behandlung ist nicht anwendbar im Bereich von Gesicht, Kopfhaut und Axillen sowie Leisten. Studienergebnisse stehen noch aus.

Eine weitere Therapieoption besteht in der lokalen Anwendung von Rapamycin, wofür ebenfalls noch systematische Studienergebnisse abzuwarten sind.

Therapieversuche sind ferner unternommen worden mit dem Histamin-1-Rezeptor-Inhibitor Ketotifen; eine systematische Studie hierzu ist ausstehend.

6. Therapie plexiformer Nerventumoren

Dieses Kapitel behandelt die Therapie bei Auftreten von plexiformen Nerventumoren, welche immer für eine genetische Disposition suspekt sind und im Hinblick auf die Nervenfunktion überwiegend nur partiell oder sub-total reseziert werden können. Für die Entscheidung der individuell besten Therapiestrategie sind klinische Symptomatik und Dynamik, neurologische und neuroradiologische Befunde sowie die daraus resultierende nervenchirurgische Beurteilung wesentlich.

Empfehlungen:

Empfehlung 6.1	Neu -Stand 2022
Bei Nachweis eines komplexen plexiformen Nerventumors soll eine Vorstellung in einem NF-Zentrum/ Zentrum für seltene Erkrankung inklusive einer genetischen Beratung empfohlen werden.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 6.2	Neu -Stand 2022
Bei plexiformem Neurofibrom soll ein Strategiewechsel von der Beobachtungsstrategie zur aktiven Behandlungsstrategie bei Auftreten folgender Merkmale geprüft werden:	

- bei progredienten neuropathischen Schmerzen und Funktionsminderung,
- bei Konsistenzänderung,
- bei Tumorwachstum von paraspinal extra-foraminär nach intraspinal mit Myelon-Kompression.
- Motorische Funktionsminderung und
- Schmerz mit zunehmender Intensität müssen als Zeichen einer möglichen Malignisierung gewertet werden, die umgehende Diagnostik und operative Sicherung erfordern (→ Kapitel 8).

Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0

Hintergrundtext:

Plexiforme Nerventumoren treten hauptsächlich in drei verschiedenen Formen auf:

- als solitäres plexiformes Neurofibrom bei NF1,
- als komplexes plexiformes Neurofibrom bei NF1, das sämtliche Gewebeschichten von der Cutis, über die Subcutis, die Faszie bis in die Muskulatur und Gefäßnervenstraße bis zu den Spinalnerven durchsetzt,
- und als plexiformes Schwannom bei NF2 und NF3.

Plexiforme Neurofibrome sind bei NF1 am häufigsten und können indirekt bereits vermutet werden aufgrund chronischer Schmerzen und langsam progredienter Verschlechterung der Funktion. Eine Polyneuropathie ist bei dieser Patientengruppe häufiger zu beobachten [209] und kann ebenso wie die plexiformen Neurofibrome ein Hinweis auf einen schwereren Verlauf der NF1 sein mit erhöhtem Risiko einer sekundären Malignisierung.

Solitäre plexiforme Neurofibrome bei NF 1 treten am häufigsten in den tiefen Gefäßnervenstraßen ausgehend von einem Nervenhauptstamm auf. Radiologisch liegt häufig ein zentraler mittelständig im Tumor verlaufender Nerv als Ausdruck polyfaszikulärer Beteiligung in der Tumorbildung vor. Bei polyfaszikulärer Beteiligung kann chirurgisch nur eine Dekompression erreicht werden, ohne eine weitere Verschlechterung der Nervenfunktion zu verursachen.

Klinisch verursachen die Tumoren eine lokale Auftreibung mit Druckempfindlichkeit und Spannungsgefühl der Extremität. Die klinisch neurologische Untersuchung kann weitere Zeichen einer Neurofibromatose Typ I ergeben oder auch den V.a. einen solitären Tumor. Das Hoffmann-Tinel-Zeichen ist proximal und über der Läsionsregion positiv mit unangenehmen, teils elektrisierenden Miss-Empfindungen in den Arm oder bis in die Finger. Sensible Funktionsminderung kann temporär oder zunehmend oder permanent präsent sein. Die motorische Kraftprüfung kann eine algophopb bedingte Innervationsminderung, eine latente oder manifeste Parese ergeben.

An den oberen Extremitäten kann auch bei tiefsitzenden Tumoren mit Neurosonografie oft ein Nachweis für einen spindelförmigen Tumor typischerweise in der Gefäß-Nerven-Straße erbracht werden, mit etwas unregelmäßiger Begrenzung und ebenso unregelmäßigem Binnenmuster.

Elektrophysiologisch kann im Fall vermuteter latenter Paresen eine chronische Denervierung sowie Leitungsverzögerung gefunden werden (siehe Kapitel 4).

Die bildgebende Diagnostik mittels MRT und MR-Neurografie zeigt ebenfalls ein unregelmäßiges Binnenmuster, zipfelige Tumorausengrenzen und eine schlechte Differenzierung zwischen Nervenfaszikeln und Tumor. In der Neurografie kann anstelle der Verlagerung des betroffenen Nerven dessen zentrale Lage innerhalb der Tumorspindel auffallen.

Während die operative Behandlung von Neurofibromen im Vergleich zu Schwannomen generell als schwieriger gilt, gelingt eine komplette Resektion bei plexiformen Neurofibromen noch deutlich seltener [76, 101].

Das komplexe plexiforme Neurofibrom bei NF 1 erfasst und durchsetzt mehrere Gewebeschichten von den Spinalnerven bis zur Haut. Häufig sind erste Symptome anhand einer Asymmetrie, beispielsweise am Hals, bereits in frühester Kindheit erkennbar. Dabei kann eine Pigmentierungsstörung und eine teigige Veränderung der Haut vorliegen oder aber diese normal erscheinen oder erst später sichtbar betroffen werden. Das Tumorwachstum ist chronisch progredient, durchsetzt zunehmend alle Gewebeschichten und führt zu einer erheblichen Gewebeaufreibung und dem Verlust der Differenzierung durch tumoröse Umwandlung. Zugleich zeigen die primär betroffenen Spinalnerven eine chronische Funktionsminderung. Der Prozess kann sowohl schmerzhaft als auch schmerzlos sein. Neuropathische Störungen treten variabel auf, teils mit Juckreiz, Dysästhesien und Druckschmerzhaftigkeit, phasenweisen oder Dauerschmerzen.

Die häufigsten Lokalisationen sind

- Gesichtsschädel, speziell Keilbeinflügel und Orbita,
- Zervikalregion und
- Fuß, speziell die Fersenregion.

Das plexiforme Neurofibrom des Gesichtsschädels ist im frühen Kindesalter, teilweise bereits bei Geburt erkennbar durch eine Gewebevermehrung besonders des Oberlides und eine Lid-Ptoxis [197, 201]. Zugleich kann eine Keilbeinflügelagenesie bestehen, die zu einem pulsierenden Exophthalmus führt. Eine plastische Rekonstruktion des fehlenden Keilbeinflügels verbessert die Position des Augapfels und reduziert oder bringt die Pulsationen zum Verschwinden. Das plexiforme Neurofibrom dieser Region durchsetzt typischerweise nicht die Haut, sondern überwiegend die Subcutis, teilweise auch Muskulatur und Faszie. Resektionen sind ausschließlich partiell durchzuführen und müssen die Erhaltung des Lidschlusses berücksichtigen [200].

Das plexiforme Neurofibrom der Zervikalregion kann extraspinal im Bereich der Spinalnerven beginnen und bereits früh viele Gewebeschichten bis außerhalb der Faszie tumorös umwandeln. In seltenen Fällen kann das Wirbelsäulen-nahe Tumorwachstum nach intraspinal übergreifen und zu erheblicher Myelon-Kompression führen. Ebenfalls ist die Entwicklung der knöchernen HWS-Abschnitte beeinträchtigt; die erheblichen Foramen-Aufweitungen können ebenfalls die Gelenkfortsätze arrodieren und zu funktioneller Instabilität führen. In diesen Fällen haben Priorität erstens die Dekompression des Myelons und zweitens ein Konzept der langfristigen HWS-Stabilität.

Das plexiforme Neurofibrom des Fußes tritt entweder im Bereich des Mittelfußes und Fußrückens auf oder überwiegend im Bereich der Ferse. Hier ist bereits die Subcutis komplett tumorös umgewandelt und findet ebenfalls eine tumoröse Durchwanderung immer tieferer Gewebeschichten statt. Operative Maßnahmen sind wenig aussichtsreich bis gefährlich. Bei Versuchen der Teilresektion können erhebliche Wundheilungsstörungen der tumorinfiltrierten Hautgrenzen entstehen mit dem Risiko sekundärer Nekrosen bis hin zur Gefahr des Verlustes des Fußes.

Für sämtliche dieser komplexen Tumoren besteht Bedarf medikamentöser systemischer Therapie.

Sekundäre Malignisierung bei solitären plexiformen Neurofibromen oder komplex plexiformen Neurofibromen. Plexiforme Neurofibrome weisen ein erhöhtes Risiko einer sekundären Malignisierung, auch nach Jahrzehnten im benignen Tumorstadium, auf. Eine rasche Größenzunahme, starke Schmerzen und neurologische Defizite, teilweise auch B-Symptomatik, sind hochverdächtige Indikatoren und müssen die eilige Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum zur Diagnostik und Therapie bewirken (s. Kap. 8).

Das plexiforme Schwannom bei NF 2 oder NF 3 kann typischerweise zusätzlich, neben den regulären, nicht plexiformen Schwannomen auftreten. Die Diagnose wird nicht klinisch oder radiologisch gestellt, sondern mikroskopisch und elektrophysiologisch im Rahmen der Operation: Dabei wird ein polyfaszikuläres Tumorwachstum entdeckt, mit funktionstüchtigen, auf elektrische Stimulation hin aktivierbaren Nervenfaszikeln, die in den Tumor und durch diesen hindurch ziehen. In der klinischen Symptomatik unterscheiden sich die plexiformen Schwannome nicht von den regulären Schwannomen. In chirurgischer Hinsicht gelten dieselben Prinzipien wie in den Kapiteln 5 und 6 dargestellt.

7. Therapie maligner peripherer Nervenscheidentumoren MPNST

Dieses Kapitel behandelt Besonderheiten in der Therapie maligner peripherer Nervenscheidentumoren MPNST. Die grundsätzlichen Therapieprinzipien sind in der S3-Leitlinie Adulte Weichteilsarkome dargelegt [210]. Die MPNST werden als seltener Subtyp der Weichteilsarkome (Anteil ca. 1,8%), mit am häufigsten pathologisch fehldiagnostiziert [211] woraus weitreichende therapeutische Konsequenzen für die Patienten entstehen können.

7.1. Therapiestrategien

Statements und Empfehlungen

Statement 7.1.1	Neu -Stand 2022
Folgende klinische und bildgebende Kriterien weisen den Patienten als besonders gefährdet für die Entwicklung eines MPNST aus: Klinisch: • Neuropathische Schmerzen (Ruheschmerz), • Funktionsausfälle, insbesondere Lähmungen, • tastbare Größenzunahme, • fehlende Verschieblichkeit, • Konsistenzänderung. Bildgebend: • Größenzunahme um mehr als 20% in der Volumetrie bei syndromaler Situation, • inhomogene Gewebetextur, • noduläre Läsionen innerhalb plexiformer Tumoren, • tiefsitzende Prozesse bei syndromaler Situation.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 7.1.2	Neu -Stand 2022
Bei Verdacht auf MPNST soll die prätherapeutische Planung von Diagnostik und Therapie im interdisziplinären Tumorboard erfolgen.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 7.1.3	Neu -Stand 2022
Bei Verdacht auf MPNST sollen prätherapeutische Staging-Untersuchungen erfolgen, idealerweise mit FDG-PET.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 7.1.4	Neu -Stand 2022
Bei Verdacht auf MPNST soll eine repräsentative Gewebeentnahme (Keilbiopsie/ Inzisionsbiopsie) ggfs. unter Berücksichtigung stoffwechselaktiver Tumorareale (FDG-PET) durchgeführt werden. Nadel- und Stanzbiopsien sollen auf Grund der hohen diagnostischen Unschärfe und des Risikos iatrogenen Nervenschäden vermieden werden (Kapitel 3.6.). Eine Ausnahme können retroperitoneale Tumoren darstellen (s. Empfehlung 4.3.4.2)	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Empfehlung 7.1.5	Neu -Stand 2022
Bei Verdacht auf MPNST und unsicherer histopathologischer Zuordnung in der Biopsie oder Resektion soll eine histopathologische Zweitmeinung in einem spezialisierten Referenzzentrum eingeholt werden (Kapitel 4.1.6.).	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

7.2. Operative Therapie bei MPNST

Empfehlung 7.2.1	Neu -Stand 2022
Bei gesichertem MPNST der Extremitäten soll primär ein Extremitäten-erhaltendes Vorgehen angestrebt werden, auch wenn mit der Resektion funktionelle Einbußen verbunden sind. Die Extremitäten-Amputation ist Einzelfällen, insbesondere im Kontext einer NF-1 mit ausgedehnten malignisierten Extremitäten-Tumoren vorbehalten.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

7.2. Operative Therapie bei MPNST

Die operative Therapie histologisch gesicherter MPNST setzt die umfassende Aufklärung der Patienten über das Ausmaß der Resektion und die damit verbundene funktionelle Einschränkung, beispielsweise bei Resektion funktionsrelevanter Nerven voraus. Die Resektabilität und das Ausmaß der Resektion gelten analog zu den Weichteilsarkomen als unstrittige Prognosefaktoren der operativen Therapie der MPNST. Ihre Seltenheit bedingt aber wohl, dass die vorherrschende Evidenz zum Stellenwert einer chirurgischen R0 Resektion, unabhängig von der anatomischen Tumorlokalisation nicht zweifelsfrei ist [220, 221].

9. Nicht-chirurgische Therapiekonzepte

Dieses Kapitel behandelt die Therapieoptionen als Zusatztherapie oder als Alternative zur Operation bei benignen und malignen Nerventumoren.

9.1 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei benignen Nerventumoren

Empfehlung 9.1.1	Neu -Stand 2022
Bei Kindern und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 • mit inoperablen plexiformen Neurofibromen, • starken Schmerzen • und/ oder neurologischen Defiziten • und/ oder vitalem Risiko kann ein Therapieversuch mit Selumetinib unternommen werden. Dieser soll in Abstimmung mit dem pädiatrisch-onkologischen Zentrum und unter engmaschiger Beobachtung mit regelmäßiger neurologisch-funktioneller Kontrolle vorzugsweise in einem NF- Zentrum oder einem Zentrum für seltene Erkrankungen erfolgen.	
Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1	

Empfehlung 9.1.2	Neu -Stand 2022
Bei Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1 • mit inoperablen plexiformen Neurofibromen, • starken Schmerzen • und/ oder neurologischen Defiziten • und/oder vitalem Risiko sollte ein Therapieversuch mit MEK-Inhibitoren (z.B. Selumetinib) und/oder mTOR-Inhibitoren vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien unternommen werden.	
Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1	

Empfehlung 9.1.3	Neu -Stand 2022
Bei Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 2 oder Typ 3 • mit inoperablen Schwannomen • oder Rezidiv-Schwannomen • und/ oder neurologischen Defiziten • und/ oder neuropathischen Schmerzen • und/ oder vitalem Risiko kann eine Therapie im Rahmen eines Heilversuchs mit dem VEGFR Inhibitor Bevacizumab oder einem MEK-1-2-Inhibitor unternommen werden.	
Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1	

Hintergrundtext

10.1 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei benignen Nerventumoren

Für Patienten mit benignen multifokalen oder plexiformen Nerventumoren wird grundsätzlich eine systemische Therapiemöglichkeit gesucht, sowohl um zu häufige Operationen zu vermeiden als auch zur Behandlung von Resttumoren bzw. Rezidivtumoren. Benigne multifokale und/ oder plexiforme Nerventumoren werden überwiegend inkomplett reseziert (siehe Kapitel 6 und 7), um die zwar tumorös veränderten, aber noch funktionstüchtigen Nervenfaszikel zu schonen. Daher ist die Frage einer medikamentösen Zusatztherapie zu stellen.

Für Erwachsene sind bisher keine medikamentösen oder physikalischen Therapiemaßnahmen für gutartige Nerventumoren offiziell zugelassen, da keine hinreichenden Erkenntnisse aus kontrollierten, doppelblinden Studien vorliegen. Medikamentöse Therapieversuche wurden bisher bei Patienten mit genetischer Neurofibromatose-Konstitution und Vorliegen multipler Nerventumoren unternommen.

Für Kinder und Jugendliche wurden zwei kleine Interventionsstudien mit dem MEK-Inhibitor Selumetinib sowie einzelne kleine Fallserien an Erwachsenen zu dem VEGFR-Inhibitor Bevacizumab [28, 307, 308] vorgenommen.

In vitro konnte zunächst mit Selumetinib eine Wirksamkeit auf Schwannome nachgewiesen werden [309], später auch in Kombination mit Nilotinib [310]. Daraufhin initiierten Dombi et al. 2016 sowie Gross et al. 2020 zwei klinische Studien bei Kindern mit inoperablen plexiformen Neurofibromen bei NF1 und führten diese erfolgreich durch mit einem Ansprechen von etwa 70% der Test-Personen und einer Tumorverkleinerung um bis zu 20%; ebenfalls kam es zu Funktionsverbesserungen und Rückgang der neuropathischen Schmerzen [311, 312].

Für Kinder und Jugendliche ist das Medikament seit Sommer 2021 in Europa zugelassen, für Erwachsene noch nicht. Hierzu wurde 2021 die internationale KOMET-Studie für Erwachsene mit nicht-operablen plexiformen NF1-Neurofibromen initiiert und an einigen NF-Zentren gestartet (NCT04924608), die doppelblind und Placebo-kontrolliert über 1 Jahr mit anschließendem Wechsel in einen Therapiearm vorgenommen wird.

Für Schwannome wurden neben Selumetinib (AZD 6244) mehrere Substanzen wie Imatinib und Bevacizumab zunächst in vitro erprobt und dann, ohne primäre Medikamentenstudie, in selektiven Einzel-Heilversuchen und kleinen Fallserien zur systemischen Anwendung eingesetzt, wobei gegenüber dem Einsatz bei malignen Tumoren die Dosis halbiert wird auf 5mg/kg KG und anfangs im 2-Wochen-Rhythmus und, nach 3 bis 6 Monaten, im 3- oder 4-Wochen-Rhythmus angewendet wird. Bei zwei Drittel der Patienten wird nach 3 bis 6 Monaten eine radiologisch fassbare Wirkung mit Wachstumsstopp oder auch Verkleinerung erreicht. In kleinen Fallserien hält dieser Effekt über ca. 1 bis 3 Jahre an [313]; auch hier kann neben dem

Effekt auf sichtbares Tumorwachstum häufig eine Verbesserung neurologischer Störungen verzeichnet werden. Eine Studie mit der normal üblichen Dosis wie bei malignen Tumoren von 10 mg/kg KG erbrachte kein besseres Ansprechen, jedoch erheblich mehr Nebenwirkungen [307]. Mit der reduzierten Dosis sind Nebenwirkungen gering und selten; am häufigsten werden Hautausschlag, Haarausfall sowie Müdigkeit berichtet; schwerere Nebenwirkungen sind Blutdruckerhöhung, Einblutungen und Thrombosen sowie Wundheilungsstörungen. Überwiegend bleiben diese Nebenwirkungen jedoch milde genug, um ein Absetzen des Medikaments vermeiden zu können.

Bei Medikamenten-Pause kann ein Rebound-Phänomen mit rascher Volumenzunahme des Tumors entstehen. Ebenfalls ist zu berücksichtigen, dass unter der Therapie Wundheilungsstörungen auftreten können; Operationen sollten daher frühestens 4-6 Wochen nach Medikamentenpause durchgeführt werden. Ebenfalls wird der Heilversuch gestoppt, wenn kein sichtbarer Effekt in den klinischen und radiologischen Kontrollen mehr nachweisbar ist.

Insgesamt bietet dieser Heilversuch für Patienten mit multiplen Nerventumoren die Option eines verlängerten Operations-freien Intervalls, der Vermeidung oder Verzögerung weiterer kritischer Nervendefizite und so häufig eine Chance, eine akute vitale Bedrohung abzuwenden. Ein dauerhafter Stopp der Tumorprogression ist nicht zu erreichen. In Einzelfällen kann nach dem Heilversuch, bei reduziertem Tumolvolumen, eventuell unter besseren Ausgangsbedingungen die Nerventumor-Operation durchgeführt werden.

9.2 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei malignen Nerventumoren

Empfehlung 9.2.1	Neu -Stand 2022
Bei Patienten mit malignen peripheren Nervenscheidentumoren MPNST und Resektionsstadium R1 soll eine adjuvante Therapie in Form einer Chemotherapie, Radiotherapie oder kombinierten Radiochemotherapie abhängig vom Tumorgrad angeboten werden. Dabei sollen deren Aussichten und Risiken auch im Hinblick auf sekundäre Entwicklung von Weichgewebesarkomen erläutert werden.	
Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1	

Empfehlung 9.2.2	Neu -Stand 2022
Bei Kindern und Jugendlichen mit Aggressiver Fibromatose mit Nerveninfiltration, insbesondere der Plexus, soll, unter engmaschigem Monitoring in 3-Monatsintervallen, • im Falle einer drei-malig nachgewiesenen Progression • und einer Zunahme belastender Symptome (Schmerzen, neurologische Defizite) • und/ oder vitalem Risiko eine operative Resektion vermieden und primär eine systemische Therapie, aus Vinblastin und Methotrexat, appliziert werden, da dieses Vorgehen in dieser Population deutlich überlegen ist im Vergleich zur Kombination aus Operation und Systemtherapie.	
Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1	

Empfehlung 9.2.3	Neu -Stand 2022
Bei Kindern und Jugendlichen mit Agressiver Fibromatose sollte bei Indikationsstellung für eine systemische Therapie ein Therapieversuch mit weiteren Substanzen (z.B. Tyrosinkinase-Inhibitoren) vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien unternommen werden.	
Konsensstärke 93% Zustimmung: 13, Ablehnung: 0, Enthaltung: 1	

Empfehlung 9.2.4	Neu -Stand 2022
Bei Erwachsenen mit Agressiver Fibromatose ohne neurologische Defizite/ belastende Symptome kann eine Beobachtung erfolgen unter	
engmaschigem Monitoring in 3-Monatsintervallen.	
Bei Erwachsenen mit Agressiver Fibromatose mit Nerveninfiltration, insbesondere der Plexus, und neurologischen Symptomen oder vitalem Risiko	
- soll eine mikrochirurgische Teilresektion zur Dekompression der betroffenen Nervenstrukturen (Plexus) erfolgen und - die weitere Therapie (Radiotherapie, systemische Therapie aus Vinblastin und Methotrexat) soll in einem Tumorboard festgelegt werden.	
Bei Erwachsenen mit Agressiver Fibromatose mit Nerveninfiltration, insbesondere der Plexus, und neurologischen Symptomen und fehlender Operabilität bzw. bei Rezidiven	
soll die weitere Therapie (Radiotherapie, systemische Therapie aus Vinblastin und Methotrexat in einem Tumorboard festgelegt werden.	
Konsensstärke 100% Zustimmung: 14, Ablehnung: 0, Enthaltung: 0	

Hintergrundtext

9.2 Nicht-chirurgische Therapiekonzepte bei malignen Nervenscheidentumoren

9.2.1 Die adjuvante Therapie bei MPNST

Die adjuvante Therapie bei MPNST kann medikamentös, radiotherapeutisch oder in Kombination erfolgen.

Die medikamentöse Therapie bei MPNST ist in der AWMF-S3-Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome im Detail dargelegt. Verschiedene Kombinationsstudien aus jüngerer Zeit konnten keine anhaltende Überlegenheit im Rezidiv-freien und im Langzeitüberleben zeigen. So waren u.a. die Kombination von Epirubicin 120 mg/m² und Ifosfamid 9 g/m² nicht überlegen im Vergleich zum Verzicht auf eine Chemotherapie [314]. Eine neuere Metaanalyse zu weiteren Kombinationen mit 18 verschiedenen Studien [315] ergab für die Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie erhalten hatten, einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des lokalrezidivfreien und metastasenfreien Überlebens, speziell für jene, „die eine Kombinationstherapie mit Doxorubicin und Ifosfamid erhalten hatten mit einem absoluten Vorteil von 11 % und einer „number needed to treat“ von 17, um einen Todesfall zu verhindern.“ Jedoch besteht noch Unsicherheit hinsichtlich der optimalen Dosis und wird die „adjuvante Chemotherapie nach Resektion eines lokalisierten Weichgewebe-sarkoms nicht als Standard“ angesehen.

Unabhängig von der Frage, ob der MPNST primär vorliegt oder sich auf Grundlage eines Neurofibroms sekundär entwickelt hat, wird Kombination von Doxorubicin und Ifosfamid als die wirksamste medikamentöse Therapie gesehen, welche das progressionsfreie und das Gesamtüberleben deutlich verbessern können [316].

Alternative Ansätze von mTOR-Inhibitoren (Sirolimus) in Kombination mit Ganetespib (SARC023), das am endoplasmatischen Retikulum angreift, waren bisher leider nicht erfolgreich [317]. Zahlreiche Studien zu Medikamentenkombinationen sind noch aktiv. In einer Phase-II-Studie wird die Kombination von Cedazuridine und Decitabine (ASTX 7279) angewendet bei Patienten, deren MPNST eine PCR2-Mutation aufweisen. Eine weitere Phase-II-Studie untersucht die Wirksamkeit des MEK-Inhibitors Selumetinib in Kombination mit dem m-TOR-Inhibitor Sirolimus (Siehe NIH: SARC031; NCT03433183).

Die postoperative adjuvante Strahlentherapie kann eine Reduktion der lokalen Rückfallrate maligner Weichteiltumoren erreichen [318, 319], diese um bis auf die Hälfte senken. Dennoch weisen randomisierte Studien keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil auf. Ebenfalls bleibt das Gesamtüberleben um den Faktor 2 bis 3 schlechter im Fall einer R1-Resektion und adjuvanter Strahlentherapie im Vergleich zu einer R-0-Resektion. Daher wird im Fall einer R1-Resektion sorgfältig die chirurgische Morbidität durch Nachresektion diskutiert. Besonders herausfordernd ist die Strahlentherapie von abdominellen, speziell retroperitonealen Tumoren, da hier die angestrebte Zieldosis oft nicht erreicht werden kann. Problematisch ist bei allen Studien die unterschiedliche Histopathologie und die kleine Fallzahl homogener Patientengruppen. Der empfohlene Zeitpunkt für die postoperative Strahlentherapie wird mit 3 - 6 Wochen nach der Operation angesetzt oder aber nach Abschluss der adjuvanten Chemotherapie.

Im Rahmen der Patientenaufklärung muss das erhöhte Risiko für das sekundäre Auftreten von Weichgewebe-Sarkomen im Strahlenfeld mit den Patienten besprochen werden, insbesondere mit jüngeren Patienten. Ein erhöhtes Risiko wird grundsätzlich bei Strahlentherapie vor dem 55. Lebensjahr gesehen (Virtanen et al. 2006), und im Kindesalter liegt die Risikoerhöhung sogar um bis zu 38-fach höher [320]. Ferner erkranken Patienten mit Keimbahn-Mutationen, also mit syndromaler Konstitution für multiple Nerventumoren, wesentlich häufiger an Sekundärmalignomen [321].

Die adjuvante Radiochemotherapie wird für Patienten mit MPNST und hohem Rezidivrisiko (Grad 3, tief sitzend, >5 cm) und bei retroperitonealen Sarkomen indiziert, bei denen aufgrund eingeschränkter Möglichkeiten der Nachbestrahlung mit einer erhöhten Lokalrezidivrate gerechnet werden muss“, wobei eine anthrazyklinhaltige Kombinationstherapie zur Anwendung kommen soll (→ AWMF Leitlinie Adulte Weichgewebesarkome).

Xu AL et al., 2023 [5].

Consensus-Based Best Practice Guidelines for the Management of Spinal Deformity and Associated Tumors in Pediatric Neurofibromatosis Type 1: Screening and Surveillance, Surgical Intervention, and Medical Therapy.

Zielsetzung/Fragestellung

Consensus-based best practice guidelines (BPGs) for spinal screening and surveillance, surgical intervention, and medical therapy in pediatric patients with NF1.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur Therapie der NF-Typ 1 bei Kindern, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: keine Pat. beteiligung
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: teilweise
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;

- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche. Kein Suchzeitraum und Datenbanken angegeben.

LoE/GoR

- Konsensusprozess: modified Delphi method

Recommendations

Final Best Practice Guidelines: Consensus Recommendations on Screening and Surveillance, Surgical Intervention, and Medical Therapy for Spinal Deformity and Tumors in Pediatric NF1

Recommendation	Consensus (%)	
	Yes	No
<i>Guidelines on Deformity Correction and Tumor Resection</i>		
MCGRs can severely limit detection or monitoring of spinal tumors (intraspinale > paraspinal).	95	5
MCGRs are not recommended for patients with high spinal tumor burden (intraspinale > paraspinal).	90	10
Contraindications for MCGRs:		
Suspicion for spinal tumor malignant transformation	95	5
Identified intraspinal tumors	77	23
Excessive kyphosis	77	23
Need for MRI surveillance	89	11
Combined anterior-posterior fusion is the recommended approach for cervical deformity correction to achieve optimal stability and limit revision surgeries.	100	0
Cervical deformity correction is recommended for kyphosis:		
50 degrees	93	7
30–49 degrees	86	14
Spinal tumors can be safely resected in the same procedure as thoracolumbar or cervical deformity correction.	86	14
Indications for surgical consideration both intra- and paraspinal tumor resection:		
Suspicion for spinal tumor malignant transformation	100	0
Neurological symptoms	82	18
Worsening thoracolumbar or cervical deformity	71	29
Chest crowding	73	27
Detriment to spinal cord health	94	6
Impaired spine access for surgery	82	18
<i>Guidelines on Medical Therapy</i>		
MEK inhibitors can effectively reduce tumor size, slow tumor growth, and relieve cord compression.	100	0
MEK inhibitors can be used for 2 years duration safely and with continued clinical benefit.	100	0
When on medical therapy for tumor burden, appropriate MRI surveillance should be conducted at Q3–6 month intervals.	100	0

NF1, neurofibromatosis type 1; TL, thoracolumbar; MRI, magnetic resonance imaging; CT, computed tomography; MCGR, magnetically controlled growing rods

Items Not Reaching Consensus for Inclusion in Best Practice Guidelines on Screening and Surveillance, Surgical Intervention, and Medical Therapy for Spinal Deformity and Tumors in Pediatric NF1

Recommendation	Consensus (%)	
	Yes	No
<i>Guidelines on Deformity Correction and Tumor Resection</i>		
Contraindications for MCGRs:		
Identified extra- or paraspinal tumors	65	35
Small stature	56	44
High degree of spinal deformity	50	50
<i>Guidelines on Medical Therapy</i>		
Carboplatin/vincristine ± surgery can used as an alternative for intraspinal tumors.	50	50
Denosumab and Sirolimus can effectively reduce tumor size, slow tumor growth, and relieve cord compression.	33	67

NF1, neurofibromatosis type 1; MCGRs, magnetically controlled growing rods

Carton C et al., 2023 [1].

European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS)

ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1.

Zielsetzung/Fragestellung

The guideline reflects the current care for NF1 in Europe.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz zur Therapie der NF-Typ 1, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: unklar

Recherche/Suchzeitraum:

- Letzte Suche März 2020
- Secondary to this systemic literature search, authors identified additional records for "summary of evidence" (n = 150) based on their own expertise or snowballing of reference lists of publications.

LoE/GoR

- Konsensusprozess: Delphi

- Grade of recommendation: (i) strong: expert consensus AND consistent evidence; (ii) moderate: expert consensus WITH inconsistent evidence AND/OR new evidence likely to support the recommendation, and (iii) weak: expert majority decision WITHOUT consistent evidence

Recommendations

General approach		
No	Recommendations	Strength
1	Based on the risk of occurrence of tumour complications in NF1, systematic clinical assessment by NF1 experts at regular intervals is advised: - with a minimum of annually in children up to 10 years - with a minimum of once every two years in children older than 10 years - with a minimum of once every 3 years in adults During transition from adolescence to adulthood more frequent systematic clinical assessment (than the above mentioned) may be warranted.	weak

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1.

Table 2: Guideline Recommendations for general approach.

Optic pathway glioma		
No	Recommendations	Strength
1	Clinical assessment for OPG should begin immediately after diagnosis or suspicion of NF1 in childhood. Baseline ophthalmology assessment should be done at presentation whatever the age.	strong
2	Clinical assessment for OPG should take the form of examination by trained paediatric ophthalmologists or neuro-ophthalmologists or equivalent with experience in the assessment of NF1 related visual changes.	strong
3	Clinical assessment for OPG should include age-appropriate assessment of visual acuity, visual fields, pupillary testing, eye movements, and optic disc appearance.	strong
4	Assessment of retinal nerve fibre layer and retinal ganglion cell layer by optic coherence tomography is helpful and should be conducted whenever feasible.	moderate
5	For children until the age of 8 years without known OPG, ophthalmological assessment (see recommendation 1-3) should be repeated at least every year (every six months if feasible).	moderate
6	In children >8 years without known OPG formal annual visual screening is advised until adulthood. Diagnostic evaluation by an ophthalmologist is also indicated in those with new visual symptoms.	moderate
7	Imaging for OPG with MRI should be performed in people where ophthalmological examination is suggestive for OPG and in children older than 2 years with repeated inconclusive or unreliable ophthalmological exam, e.g. due to age or attention deficit. Abnormal, inconclusive or unreliable ophthalmological exam should be repeated within a short timeframe.	strong
8	Any patient with NF1 diagnosed with an asymptomatic OPG should receive a referral to a unit with expertise (e.g. paediatric, ophthalmology, and/or neuro-oncology) in the monitoring and management of NF1-OPG.	moderate
9	Any patient with NF1 diagnosed with a symptomatic OPG should receive an urgent referral to a unit with expertise (e.g. paediatric, ophthalmology, and/or neuro-oncology) in the management of NF1-OPG.	strong

Note. OPG = optic pathway glioma; NF1 = Neurofibromatosis type 1; MRI = magnetic resonance imaging.

Table 3: Guideline recommendations for optic pathway glioma.

Non-optic pathway glioma in children		
No	Recommendations	Strength
1	Families with children with NF1 should be educated about possible symptoms and signs of brain tumours.	moderate
2	Clinical assessment should take the form of patient history taking and examination for signs of brain tumours (amongst others new onset or change in seizures, unusual or concerning headache, endocrine problems related to hypothalamic dysfunction, focal neurological deficits, neuropsychological deficits) and should be repeated at every clinical visit from diagnosis.	moderate
3	Routine diagnostic imaging screening for non-OPG, in children who are well (see previous recommendation), is not indicated. However, in a child with clinical concern for a brain tumour, e.g. in the presence of symptoms or endocrine dysfunction, then investigative imaging should be recommended.	moderate
4	Symptomatic non-OPG in children with NF1 should be treated by the same care pathway as sporadic non-OPG in children without NF1. A multidisciplinary team should guide on appropriate therapeutic agents in the setting of NF1. Radiotherapy should be avoided, if at all possible, and is not indicated in low-grade glioma, whilst recognising that it may be required as an important treatment option in the setting of high-grade glioma.	moderate

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1; OPG = optic pathway glioma.

Table 4: Guideline Recommendations for non-optic pathway glioma (non-OPG: low- or high-grade brain or spine glioma) in children.

Cutaneous neurofibroma		
No.	Recommendations	Strength
1	Clinical assessment consisting of visual inspection and palpation should begin when NF1 is diagnosed and should be repeated at every clinical visit.	strong
2	Discomfort for the patient should be the primary indication for treatment. With regard to aesthetic considerations the impacts are unique to each individual and each health system has its own criteria and thresholds for intervention, so this should be considered on a case-by-case with discussion between the treating team and person with NF1.	weak
3	Removal should be by laser, surgery, electrocauterization or radiofrequency ablation. If multiple tumours are removed, histological assessment of all clinically obvious small cutaneous neurofibroma is not necessary.	moderate
4	Given the burden of the visible manifestations in NF1 with cutaneous neurofibroma, patients with cutaneous neurofibroma should be offered psychological support (please see recommendations in the psychosocial needs, Table 15).	weak

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1.

Table 6: Guideline Recommendations for cutaneous neurofibroma.

Plexiform neurofibroma		
No.	Recommendations	Strength
1	Clinical assessment should be by observation, palpation and neurological examination and should be performed by clinicians with NF1 expertise. Photography or video of the plexiform neurofibroma can be useful adjuncts.	moderate
2	Clinical assessment for plexiform neurofibroma should start at diagnosis or birth and should be carried out at every clinical visit.	moderate
3	Imaging by whole body MRI (WB-MRI) to monitor for plexiform neurofibromas should be performed at least at transition from childhood to adulthood to evaluate internal tumour burden as a predictor for the development of malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST) risk. WB-MRI assessment at higher frequency may be considered for patients at high risk for MPNST.	weak
4	The frequency of repeat imaging should be determined on an individual basis guided by the multidisciplinary team assessment of the level of risk for the individual. Increased assessment may be considered for patients with high risk for MPNST. In absence of internal neurofibromas at WB-MRI at transition age to adulthood clinical assessment only is required.	moderate
5	Clinical monitoring of plexiform neurofibromas should start when first detected and repeated during each visit.	moderate
6	Symptomatic plexiform neurofibromas require increased monitoring at shorter intervals for ANNUBP/MPNST. With careful judgement, it is appropriate to use ¹⁸ F-FDG PET MRI (preferred) or ¹⁸ F-FDG PET CT (if ¹⁸ F-FDG PET MRI is not available) combined with clinical assessment and MRI in the diagnostic process, prior to discussing the need for biopsy.	moderate
7	For symptomatic plexiform neurofibroma*, surgery is the only treatment that can potentially cure the tumour. Plexiform neurofibroma surgery should be considered.	moderate
8	If part of standard national care, MEK-inhibitors may be considered as treatment option for symptomatic plexiform neurofibroma*, and inoperable symptomatic plexiform neurofibromas.	moderate
9	Management of plexiform neurofibroma should be decided upon and performed by a multidisciplinary team with expertise in NF1.	weak
10	Given the burden of having a potential risk of malignancy and visible manifestation in patients with NF1 with plexiform neurofibroma, people with plexiform neurofibromas should be offered psychological support in decisions of management (please see recommendations in the psychosocial needs, Table 15).	weak

NF1 = Neurofibromatosis type 1; WB-MRI = whole-body magnetic resonance imaging; MPNST = malignant peripheral nerve sheath tumour; ANNUBP = Atypical neurofibromatous neoplasm of uncertain biologic potential; ¹⁸F-FDG PET MRI = 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging; ¹⁸F-FDG PET CT = 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; MEK = mitogen-activated protein kinase. *symptomatic plexiform neurofibromas are: persistent pain not responsive to treatment in regional pain centre, disfigurement, functional deficit or potential deficit including neurological deficit, bladder, bowel, respiratory or swallowing problems or haemorrhage.

Table 7: Guideline Recommendations for plexiform neurofibroma.

Orbital and periorbital plexiform neurofibroma		
No.	Recommendations	Strength
1	The clinical assessment of patients with NF1 suspected of having an orbital and periorbital plexiform neurofibroma, should be physical examination looking for blepharoptosis, proptosis, eyelid oedema, orbital dysplasia and/or dystopia, distortion of the (peri)orbital skeleton, pulsation of the eye, and strabismus. Clinical testing of vision and refractive error, visual field, ocular motility and alignment, and evaluation of the optic disc to exclude glaucoma or optic neuropathy should be basic steps in the examination of patients with NF1 who are suspected of having an orbital and periorbital plexiform neurofibroma.	strong
2	MRI of the brain and orbits should be performed in all children with a suspected orbital and periorbital plexiform neurofibroma. High-resolution MRI sequences with and without contrast should be acquired through the orbit, face, and cavernous sinus. Whenever possible the radiation exposure from CT scans should be avoided in all children with NF1.	strong
3	Symptomatic clinical progression, of known orbital and periorbital plexiform neurofibromas, and new findings should be the primary indication for imaging assessment and follow-up, and this should be by MRI.	strong
4	Given the burden of visible manifestation in patients with NF1 with orbital and periorbital plexiform neurofibroma, people with orbital and periorbital plexiform neurofibroma should be offered psychological support in decisions of management (please see recommendations in the psychosocial needs, Table 15).	weak

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1; MRI = magnetic resonance imaging; CT = computed tomography.

Table 8: Guideline Recommendations for orbital and periorbital plexiform neurofibroma.

Malignant peripheral nerve sheath tumour and atypical neurofibromatous neoplasm of uncertain biologic potential		
No	Recommendations	Strength
1	The following groups of people with NF1 should be considered at high risk of MPNST: - NF1 microdeletion affecting SUZ12 - missense variants affecting codons 844-848 - previous atypical neurofibromatous neoplasm with uncertain biologic potential (ANNUBP) - high internal tumour load on WB-MRI or large or multiple plexiform neurofibroma in absence of WB-MRI - neurofibromatous neuropathy - previous radiotherapy - a relative with NF1 and MPNST	strong
2	Clinical assessment for MPNST should consist of assessing the following: - Tumour growth: a rapid increase in the size or a change in growth rate or of an existing plexiform neurofibroma. - Pain: new and persistent, nocturnal, substantial pain/pain that is difficult to control. - New motor deficit, sensory deficit associated with any neurofibroma or peripheral nerve. This includes bladder function, bowel disturbance, swallowing problems and breathing difficulty. - Tumour consistency: development of hard nodule in a previously soft plexiform neurofibroma. People with NF1 and any of the above should be investigated for MPNST.	strong
3	When clinical signs and symptoms point towards malignancy (suspicious tumours), investigation should begin with regional MRI. Prior to surgery, MRI should be carried out and ¹⁸ F-DG PET MRI (preferred) or ¹⁸ F-DG PET CT (if ¹⁸ F-DG PET MRI is not available) undertaken, using visual assessment and semiquantitative assessments with a cut-off standardized uptake value.	moderate
4	In case of a suspected ANNUBP or MPNST, primary resection is recommended if it is safe and feasible. Otherwise, radiologically (preferably ¹⁸ F-DG PET MRI) guided diagnostic biopsy should be performed. This biopsy should be taken at the discretion of a (sarcoma) multidisciplinary team, as tumours can be heterogeneous, with the potential for a false negative result by missing malignant parts of the tumour.	strong
5	There is no place for watchful waiting in MPNST and urgent surgical resection should be the mainstay for treatment (if possible), with post-operative assessment for recurrence.	strong
6	Treatment decisions, on initial surgery and/or (neo)adjuvant chemo- or radiotherapy should be guided by an experienced multidisciplinary team.	moderate
7	If a diagnosis of ANNUBP is proven by biopsy then surgery should be the primary treatment option, if this is possible with acceptable morbidity.	strong
8	If an ANNUBP cannot be resected with acceptable morbidity, initial screening with MRI should be conducted at least every 6 months. In case of tumour growth or increase in symptoms, screening should include ¹⁸ F-DG PET MRI (preferred) or ¹⁸ F-DG PET CT (if ¹⁸ F-DG PET MRI is not available). After an initial clinical assessment, the follow-up interval should be determined by the characteristics of the tumour.	moderate

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1; MPNST = malignant peripheral nerve sheath tumour; ANNUBP = Atypical neurofibromatous neoplasm of uncertain biologic potential; WB-MRI = whole-body magnetic resonance imaging; ¹⁸F-DG PET MRI = 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging; ¹⁸F-DG PET CT = 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging.

Table 9: Guideline Recommendations for malignant peripheral nerve sheath tumour and atypical neurofibromatous neoplasm of uncertain biologic potential.

Pheochromocytoma and paraganglioma		
No	Recommendations	Strength
1	Routine biochemical screening for pheochromocytoma and paraganglioma is not recommended in people with NF1 except for all women with NF1 who are contemplating pregnancy or are already pregnant.	moderate
2	Biochemical testing for pheochromocytoma and paraganglioma should be conducted in any person with NF1 who has raised blood pressure unexplained by other medical reason.	moderate
3	Biochemical testing for pheochromocytoma and paraganglioma might be considered prior to any elective surgical procedures requiring general anaesthesia in adult patients with NF1.	weak
4	As in any pheochromocytoma and paraganglioma predisposition syndrome surgery should be considered for symptomatic or biochemically active lesions.	strong
5	A cortical-sparing adrenalectomy should be the preferred approach due to the risk of metachronous contralateral adrenal tumour.	moderate

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1.

Table 12: Guideline Recommendations for pheochromocytoma and paraganglioma.

Glomus tumours of the digits		
No	Recommendations	Strength
1	Glomus tumours of the digits are easily missed and therefore clinical suspicion is essential to make a diagnosis of glomus tumours of the digits. Clinical diagnosis should be based on patient reported typical symptoms (see recommendation 2) and on visual examination of the nail beds and palpation.	moderate
2	The majority of people will have at least two of the following symptoms: localised tenderness, severe paroxysmal (lancinating, similar to being hit on the nailbed) pain and sensitivity to cold. Visual inspection may show purplish discolouring of the nailbed.	moderate
3	Glomus tumours of the digits occur mostly in adulthood, but should also be considered in children/adolescents with typical symptoms.	weak
4	Surgical excision should be considered for painful glomus tumours of the digits.	moderate

Table 13: Guideline Recommendations for glomus tumours of the digits.

Gastrointestinal stromal tumours		
No	Recommendations	Strength
1	Investigation for GIST should only be conducted if there is clinical suspicion.	moderate
2	Clinical suspicion should be raised in the presence of gastrointestinal discomfort, weight loss, anaemia, gastrointestinal bleeding, abdominal pain, palpable abdominal mass, or intestinal obstruction.	moderate
3	Resection should be considered for at least large (>2 cm) or symptomatic tumours as there is a risk for bleeding and rupture and risk for malignancy with metastasis.	strong
4	People with an incidentally detected GIST that is asymptomatic AND <2 cm diameter should be monitored at least once a year with abdominal MRI (or CT abdomen if an MRI not possible), for at least 5 years, and thereafter to be performed every 2 years.	moderate

Note. GIST = gastrointestinal stromal tumour; MRI = magnetic resonance imaging; CT = computed tomography.

Table 14: Guideline Recommendations for gastrointestinal stromal tumours.

Psychosocial needs		
No	Recommendations	Strength
1	NF1 has a significant effect on psychosocial and neuropsychological functioning and impacts on quality of life. It is strongly advised to have a psychologist as a member of the multidisciplinary team, to support patients and families when making decisions about diagnosis, management and treatment.	weak
2	Psychosocial wellbeing and neuropsychological functioning should be addressed at each clinic visit. These may include assessing e.g. anxiety and depression, coping mechanisms and patient reported outcomes.	weak
3	The information and guidance for patients with NF1 and family members should be age-appropriate and tailored to the needs of the individual, potential interventions to reduce the impact of NF1 on psychosocial functioning and quality of life should be included.	weak

Note. NF1 = Neurofibromatosis type 1.

Table 15: Guideline Recommendations for psychosocial needs.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2025) am 18.11.2025

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatoses] this term only
2	[mh "neurofibromatosis 1"]
3	[mh "neurofibroma, plexiform"]
4	(neurofibromatos* NEXT (I OR 1 OR "type I" OR "type 1")):ti,ab,kw
5	((peripheral NEXT neurofibromatos*) OR NF1):ti,ab,kw
6	(cafe-au-lait OR recklinghausen* OR watson*):ti,ab,kw
7	((plexiform AND (neurofibrom* OR neuroma*)) OR pachydermatocele OR (elephantias* NEXT neuromatos*)):ti,ab,kw
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Nov 2020 to present, in Cochrane Reviews

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 18.11.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Neurofibromatoses[mh:noexp]
2	Neurofibromatosis 1[mh]
3	Neurofibroma, Plexiform[mh]
4	"neurofibromatosis I"[tiab] OR "neurofibromatoses I"[tiab] OR "neurofibromatosis 1"[tiab] OR "neurofibromatoses 1"[tiab] OR (neurofibromatos*[tiab] AND ("type I"[tiab] OR "type 1"[tiab])) OR peripheral neurofibromatos*[tiab] OR NF1[tiab]
5	cafe-au-lait[tiab] OR recklinghausen*[tiab] OR Watson*[tiab]
6	(plexiform[tiab] AND (neurofibrom*[tiab] OR neuroma*[tiab])) OR pachydermatocele[tiab] OR (elephantias*[tiab] AND neuromatos*[tiab])
7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
8	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
9	(#8) AND ("2020/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchschritt
10	(#9) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
11	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
12	(#11) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
13	(#12) AND ("2020/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	(#13) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
15	(#14) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
16	(#15) NOT (#10)
17	(#16) AND ("2023/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	#16 NOT #17

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 19.11.2025, überprüft am 27.11.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, et al.** ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine* 2023;56:101818.
2. **Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC).** Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren; S2k-Leitlinie, Langversion 1.1 [online]. AWMF-Registernummer 008-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 27.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/008-024l_S2k_Diagnostik-Therapie-peripherer-Nerventumoren_2022-12.pdf.
3. **Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC).** Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren; S2k-Leitlinie, Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 008-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 27.11.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/008-024m_S2k_Diagnostik-Therapie-peripherer-Nerventumoren_2022-12.pdf.
4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Central nervous system cancers; version 2.2025 [online]. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. [Zugriff: 27.11.2025]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf.
5. **Xu AL, Suresh KV, Gomez JA, Emans JB, Larson AN, Cahill PJ, et al.** Consensus-based best practice guidelines for the management of spinal deformity and associated tumors in pediatric neurofibromatosis type 1: screening and surveillance, surgical intervention, and medical therapy. *J Pediatr Orthop* 2023;43(7):e531-e537.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2025-B-331-z

Name der Institution	
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	22. Dezember 2025

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) bei Kindern zwischen 1 Jahr und unter 3 Jahren
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i> Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist eine genetisch bedingte, in ihrem individuellen Verlauf nicht vorhersehbare und bislang nicht heilbare Multisystemerkrankung mit einer Inzidenz von ca. 1:3000 ohne regionale oder ethnische Unterschiede^{1,2,3,4}. Bei ca. 30-50% der NF1-Patienten treten plexiforme Neurofibrome auf als charakteristischer Befund der Erkrankung auf⁵. Auch wenn es sich im biologischen Sinne um gutartige Tumoren handelt, so können plexiforme Neurofibrome durch ihre enorme Größenausdehnung und die Verdrängung anderer anatomischer Strukturen zu funktioneller Beeinträchtigung und nicht zuletzt zu massiver Entstellung führen^{6,7}. Die individuelle Krankheitslast („burden of disease“) von NF1-Patienten wird in ganz entscheidendem Maße von plexiformen Neurofibromen bestimmt. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass plexiforme Neurofibrome ein lebenslanges malignes Entartungsrisiko von ca. 10-15% aufweisen⁸. Die dann entstehenden malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST) haben quoad vitam eine extrem schlechte Prognose. Plexiforme Neurofibrome sind kongenitale Tumoren, der Entstehung bei Neurofibromatose Typ 1 auf eine second hit Mutation des NF1-Gens in embryonalen Schwannzell-Vorstufen zurückgeführt werden kann^{9,10}. Diese Tumoren können bereits in den ersten Lebenstagen z.B. durch Hemihypertrophien von Extremitäten oder des Gesichts erkennbar sein, werden oft aber erst später diagnostiziert, wenn sie eine gewisse Größe erreicht haben oder durch funktionelle Beeinträchtigungen auffallen¹¹. Untersuchungen des natürlichen Wachstumsverhaltens plexiformer Neurofibrome haben gezeigt, dass diese ihre größte Wachstumsrate in den ersten 8 Lebensjahren zeigen und sich ihre Wachstumsgeschwindigkeit im weiteren Verlauf meist langsam verringert¹². Gelegentlich kommt es auch bei adoleszenten Patienten oder Erwachsenen zu substantziellen Volumenzunahmen. Für plexiforme Neurofibrome standen lange nur zwei Therapiemöglichkeiten zur Verfügung: Entweder Abzuwarten und keine aktive Therapie einzuleiten („watch and wait“) oder eine operative Tumorentfernung bzw. -verkleinerung. Die Operation stellt nach wie vor die einzige kurative Therapieoption für plexiforme Neurofibrome dar und hat darüber hinaus den Vorteil eines

unmittelbaren Therapieerfolgs. Allerdings führen die Größe plexiformer Neurofibrome, ihr intrafaszikuläres Wachstum inmitten großer Nervenstämme und ihre starke Durchblutung in den meisten Fällen dazu, dass eine vollständige Entfernung nicht oder nur unter Inkaufnahme einer erheblichen postoperativen Morbidität (z.B. Lähmungen, Beeinträchtigung von Organfunktionen, verstümmelnder Eingriff u.a.) möglich ist^{13,14}. Die sorgfältige und fachkompetente Abwägung zwischen dem angestrebten Operationsziel und den zu erwartenden Risiken des Eingriffs führt in mindestens 50% der Fälle zur Einschätzung des plexiformen Neurofibroms als „inoperabel“¹⁴.

Für diese Patientengruppe mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen steht in Deutschland seit 2020 eine medikamentöse Therapieoption mit dem MEK-Inhibitor Selumetinib zur Verfügung. Selumetinib reduziert die durch die NF1-Mutation bedingte RAS-Hyperaktivität und stellt somit eine kausale Therapie dar, die genau an dem molekularen Defekt ansetzt, der letztendlich die Ursache der Neurofibrom-Entstehung ist. Selumetinib führt bei 74 % der Patienten zu einer signifikanten und dauerhaften Tumolvolumenreduktion von mindestens 20% und zu einer Verbesserung der individuellen klinischen Beschwerden (z.B. Schmerzreduktion, Wiederherstellung zuvor beeinträchtigter Körperfunktionen etc.), die oft schon vor einer messbaren Tumorverkleinerung feststellbar ist^{15,16,17,18,19}.

Die Selumetinib-Therapie ist in Deutschland derzeit nur für NF1-Patienten ab dem 3. Geburtstag zugelassen. Im August 2025 wurde ein zweiter MEK-Inhibitor – Mirdametinib – mit ähnlichem Wirkungsprofil für NF1-Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen ab dem 2. Geburtstag zugelassen²⁰. Somit steht eine medikamentöse Therapieoption für NF1-Patienten für die hier im Fokus stehende Altersgruppe von 1 Jahr bis unter 3 Jahren nur für das letzte Jahr (ab dem 2. Geburtstag) zur Verfügung, nicht aber für jüngere Kinder (1 Jahr bis zum 2. Geburtstag).

Dennoch können plexiforme Neurofibrome auch in diesem jungen Alter bereits zu einer erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigung führen, wie sich am Beispiel plexiformer Neurofibrome des Gesichts darstellen lässt. Diese Tumoren gehen oft mit begleitenden knöchernen Dysplasien einher (z.B. Keilbeinflügeldysplasien, Dysplasien der Kieferknochen u.a.) und führen zu einer anfangs nur diskreten, im Laufe des Kindesalters aber rasch zunehmenden Gesichtsasymmetrie mit Hemihypertrophie einer Gesichtshälfte, Exophthalmus, Zahnstellungsanomalien und vielen anderen Beeinträchtigungen¹¹. Aufgrund des infiltrativen Wachstums in einer von zahlreichen Nerven und Gefäßen durchzogenen anatomischen Region werden diese Tumoren in aller Regel als inoperabel beurteilt. Für diese Patientengruppe stellt eine möglichst frühzeitige, medikamentöse Reduktion des Tumorwachstums daher die einzige Möglichkeit dar, funktionelle Beeinträchtigungen und eine Entstellung zu verbessern bzw. zu verhindern. Dass die Anwendung von MEK-Inhibitoren auch in dieser jungen Altersgruppe wirksam und sinnvoll sein kann, ist durch publizierte Einzelfallbeschreibungen dokumentiert²². Darüber hinaus lassen sowohl die Selumetinib- und Mirdametinib-Zulassungsstudien als auch die publizierten Langzeiterfahrungen mit MEK-Inhibitoren bei NF1-Patienten den Schluss zu, dass die Therapie von jungen Kindern meist besser vertragen wird und schwere Nebenwirkungen eher bei Jugendlichen und Erwachsenen auftreten^{15,16,17,18,19}.

In Deutschland gibt es aktuell nur wenige hochspezialisierte Behandlungszentren, die die gesamte Bandbreite der NF-Manifestationen diagnostisch und therapeutisch abdecken und die gerade für die genannten junge Altersgruppe multidisziplinäre Therapieentscheidungen im Rahmen von Boards treffen können. Insbesondere gilt es die Möglichkeiten und Grenzen der chirurgischen Behandlung auszuloten und zu diskutieren. Eine einfache Indikationsstellung für eine MEK-Inhibitortherapie aus einer Disziplin heraus ist nicht möglich. Es wurde jüngst eine Checkliste zur Versorgung von Kindern und Erwachsenen mit NF1 herausgegeben²³, um für Zentren, die nicht regelmäßig in die medizinische Betreuung von NF1-Patienten involviert sind, eine Orientierungshilfe anzubieten.

Für die hier im Fokus stehende Altersgruppe (Kinder im Alter von 1 Jahr bis unter 3 Jahren) sollten in die therapeutischen Entscheidungen nicht nur Schweregrad und weitere Manifestationen der Erkrankung einfließen, sondern es muss auch berücksichtigt werden, dass im Falle einer medikamentösen Therapie regelmäßige und u.U. langfristige Kontrolluntersuchungen erforderlich sind (Blutabnahmen, MRTs, Echokardiographien, augenärztliche Untersuchungen u.a.), die einerseits eine Belastung für das Kind und dessen Familie darstellen, andererseits aber notwendig sind, um den Therapieerfolg zu beurteilen und das Therapiekonzept ggf. anzupassen. Mit Blick auf die in diesem Alter noch nicht abgeschlossene körperliche und geistige Entwicklung muss auch berücksichtigt werden, welche potentiellen Auswirkungen eine Behandlung, aber auch ein Behandlungsverzicht auf die weitere Kindesentwicklung sowie die Sozialisation und Teilhabe haben könnte.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Prinzipiell geht es in der o.g. Indikation immer um die Frage, ob ein beobachtendes Abwarten („watch and wait“), ein operativer Eingriff oder eine medikamentöse Therapie in der aktuellen Situation das adäquate Vorgehen darstellen. Diese Entscheidung sollte in einem interdisziplinären Setting unter Berücksichtigung von Lokalisation, Ausdehnung und Symptomatik des plexiformen Neurofibroms getroffen werden^{23,24,25}. Dabei hängt die Entscheidung für oder gegen einen operativen Eingriff von der chirurgischen Expertise im behandelnden Zentrum und den jeweils zur Verfügung stehenden Fachdisziplinen ab^{24,25}. Es kann auch notwendig sein, zentrumsübergreifend Stellungnahmen zur chirurgischen Behandlung einzuholen.

Wird in einem solchen interdisziplinären Entscheidungsprozess die Schlussfolgerung gezogen, dass primär chirurgische Maßnahmen nicht möglich oder nicht ausreichend sind, um die Symptomatik zu behandeln, sollten Systemtherapien im interdisziplinären Setting diskutiert werden. Aktuell stehen ab einem Alter von 3 Jahren zwei zugelassene Therapieoptionen für die Systemtherapie zur Verfügung (Selumetinib und Mirdametininib). Beide Medikamente verlangen in Abhängigkeit vom Patientenalter eine mehrmonatige Therapiedauer, bis das Ansprechen auf die Therapie zuverlässig beurteilt werden kann (Selumetinib: „median time to first response“ 8 Monate bei Kindern / 3,7 Monate bei Erwachsenen)^{15,26}. Aktuell gibt es national und international keinen Konsens zur Dauer einer Systemtherapie. Unstrittig ist lediglich, dass die Therapie bei nicht beherrschbaren Nebenwirkungen oder bei weiterem Progress des plexiformen Neurofibroms beendet werden sollte^{15,16}. In Anbetracht vom konkreten Therapieansprechen sollten im multidisziplinären Setting und unter Hinzuziehung chirurgischer Expertise fortlaufend Re-Evaluationen zu Therapieoptionen erfolgen. Dabei geht es auch um die Frage, ob Systemtherapien neoadjuvant bzw. adjuvant in Kombination mit chirurgischen Eingriffen angewendet werden können^{24,27}.

Auch im Hinblick auf Nebenwirkungen der Systemtherapien sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich, für die im Rahmen eines europäischen Delphi-Prozesses Konsensus-Empfehlungen veröffentlicht wurden²⁸. Bei Nichtansprechen auf die gewählte Medikation und/oder höhergradigen Nebenwirkungen ist zumindest in der Altersgruppe ab 3 Jahren ein Wechsel der Medikation möglich, auch wenn direkten Vergleiche der Wirksamkeit oder des Nebenwirkungsrisikos (head-to-head-Studien) fehlen.

In der hier im Fokus stehenden Altersgruppe von 1 Jahr bis unter 3 Jahren ist eine medikamentöse Therapie plexiformer Neurofibrome derzeit erst ab dem 2. Geburtstag zugelassen²¹. In diesem Alter ist es von Bedeutung, dass die Systemtherapien auch in Form einer Suspension zur Verfügung stehen, da die Verabreichung als Kapsel oft nicht toleriert wird. Die Entscheidung für oder gegen ein

bestimmtes Präparat wird daher in dieser Altersgruppe in entscheidendem Maße von der zur Verfügung stehenden Darreichungsform beeinflusst. Kinder jünger als 2 Jahre können derzeit nur im Rahmen eines individuellen Heilversuchs nach vorheriger Genehmigung durch die Kostenträger medikamentös behandelt werden. Aufgrund der höheren spontanen Wachstumsrate plexiformer Neurofibrome im jungen Kindesalter¹² besteht aber gerade bei jungen Kindern ein erhebliches Risiko, dass plexiforme Neurofibrome zu enormer Größe anwachsen. Eine frühzeitige Behandlung kann das weitere Größenwachstum plexiformer Neurofibrome verhindern, funktionelle Beeinträchtigungen und die Lebensqualität verbessern und die weitere Entwicklung der Kinder nachhaltig unterstützen^{22,29}. Ein weiteres Argument für die medikamentöse Therapie gerade in diesem jungen Alter ist die Beobachtung vieler Arbeitsgruppen, dass die MEK-Inhibitorthherapie von Kindern insgesamt besser vertragen wird als z.B. von Erwachsenen, obwohl auch bei Kindern regelhaft Nebenwirkungen auftreten^{15,16,17,18,19,20,21,22,26}.

Referenzliste:

1. Farschtschi, S. Mautner, V.-F. & McLean, A. C. L. *et al.* The Neurofibromatoses, *Deutsches Ärzteblatt International* **117**, 354–360 (2020).
2. Huson SM, Compston DA, Clark P et al. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south East Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet.* 1989; 26(11): 704-11
3. Poyhonen M, Kytölä S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000; 37: 632-6
4. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. *Arch Dermatol.* 2005; 141(1): 71-4
5. Uusitalo, E. Rantanen, M. & Kallionpää, R. A. *et al.* Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1, *Journal of Clinical Oncology* **34**, 1978–1986 (2016).
6. Gross AM, Singh G, Akshintala S et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2018 Nov 12; 20(12):1643-1651
7. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr* 2011 Oct;159(4):652-655.e2.
8. Evans, D. G. R. Baser, M. E. & McGaughan, J. *et al.* Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1, *Journal of medical genetics* **39**, 311–314 (2002).
9. Genetics and Pathway in Neurofibromatosis Type 1. In: Denayer E, Legius E, Brems H, eds. *Multidisciplinary Approach to Neurofibromatosis Type 1*. Switzerland: Springer Nature Switzerland AG; 2020:5-14
10. Serra, E.; Rosenbaum, T.; Winner, U.; Aledo, R., Ars, E., Estivill, X.; Lenard, H.-G.; Làzaro, C. (2000) Schwann cells are the NF1 (-/-) cells in neurofibromas: evidence of two different Schwann cell subpopulations. *Hum Mol Genet*, 9(20),3055-3064.
11. Overdiek, A.; Feifel, H.; Schaper, J.; Mayatepek, E.; Rosenbaum, T. (2006) Diagnostic delay in hemifacial hypertrophy due to plexiform neurofibromas. *Brain Dev*, 28(5):275-280.

12. 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 Sep29;22(9):1368-1378
13. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: The Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *J Pediatr* 1997 Nov;131(5):678-682
14. Canavese F, Krajchich JI. Resection of plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Orthop* 2011 Apr-May;31(3):303-311
15. Dombi E, Baldwin A, Leigh JM et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type-1 related plexiform neurofibromas. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2550-2560
16. Gross AM, Wolters PL, Dombi E et al. Selumetinib in children with inoperable plexiform neurofibromas *N Engl J Med* 2020 Apr 9; 382(15): 1430-1442
17. Gross, A. M. Dombi, E. & Wolters, P. L. *et al.* Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas, *Neuro-oncology* **25**, 1883–1894 (2023).
18. Gross, A. M. O'Sullivan Coyne, G. & Dombi, E. *et al.* Selumetinib in adults with NF1 and inoperable plexiform neurofibroma: a phase 2 trial, *Nature medicine* **31**, 105–115 (2025).
19. Gross, A. M. Wolters, P. L. & Dombi, E. *et al.* Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas, *The New England journal of medicine* **382**, 1430–1442 (2020).
20. Blank, P. M. K. de, Gross, A. M. & Akshintala, S. *et al.* MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus, *Neuro-oncology* **24**, 1845–1856 (2022).
21. Moertel, C. L. Hirbe, A. C. & Shuhaiber, H. H. *et al.* ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinin in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma, *Journal of Clinical Oncology* **43**, 716–729 (2025).
22. Vaassen P, Dürr NR, Rosenbaum T. Mitogen-Activated Proteinkinase Kinase Inhibition Results in Rapid and Dramatic Shrinkage of a Facial Plexiform Neurofibroma in a 6-Month-Old Infant. *Pediatr Neurol* 173: 173-175 (2025)
23. Farschtschi S, Vaassen P, Kluwe L, Hartung T, Salamon J, Rosenbaum, T. Age-adapted diagnostic evaluation and treatment of patients with type I neurofibromatosis in Germany. *Dtsch Arztebl Int*; 122: 71-6. DOI: 10.3238/arztebl.m2024.0257 (2025)
24. Vaassen P, Dürr N, Röhrig A, Willing R, Rosenbaum T. Trametinib induces neurofibroma shrinkage and enables surgery. *Neuropediatrics*; 50(5):300-303 (2019)

25. Vaassen P, Feldkamp A, Scholz M, Blau T, Dürr NR, Rosenbaum T. A chance to cut is a chance to cure: complete resection of an atypical neurofibroma prevents further progression to malignancy. *Childs Nerv Syst.* 39(11):3301-3304 (2023)

26. Chen AP, O'Sullivan Coyne G, Wolters PL et al. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study *Lancet*; 405: 2217–30 (2025)

27. Hartung, T. I. Kluwe, L. & Brembach, F. *et al.* Case Report: Surgical Decompression With Subsequent Selumetinib Treatment Leads to Drastic Clinical Improvement in a Patient With a Large Spinal Plexiform Neurofibroma, *Anticancer research* 44, 5585–5590 (2024).

28. Azizi AA, Hargrave D, Passos J, Wolkenstein P, Rosenbaum T, Santoro C, Rosenmayr V, Pletschko T, Ascierto PA, Hernández HS. Consensus recommendations on management of selumetinib-associated adverse events in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Pract* ;11(5):515-531. (2024)

29. Lafay-Cousin L, Perreault S, Singh D et al. A National Modified Delphi Consensus on the Referral and Management of NF1 Plexiform Neurofibroma. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 1–9. <https://doi.org/10.1017/cjn.2025.10409> (2025)

3. Nachreichung zur Stellungnahme von Alexion Pharma Germany GmbH

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Selumetinib (Koselugo®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Anhang zur Stellungnahme

Studie SPRINKLE

2. Datenschnitt vom 16. Dezember 2025

Stand: 04.06.2026

Inhaltsverzeichnis

Anhang zur Stellungnahme – Studie SPRINKLE 2. Datenschnitt vom 16. Dezember 2025.....	3
Zusammenfassende Tabelle zu den Ergebnissen der Studie SPRINKLE (Gesamtpopulation und bewertungsrelevante Population).....	3
Gesamtpopulation (Kinder von einem Jahr bis unter sieben Jahren)	6
1 Endpunktkategorie: Morbidität	6
1.1 Endpunkt: Tumolvolumenänderung	6
2 Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	10
2.1 Endpunkt: PedsQL	10
3 Endpunktkategorie: Sicherheit	12
3.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)	12
3.1.1 Gesamtraten UE und nach Schweregrad	12
3.1.2 UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) bei $\geq 10\%$ der Patienten	13
3.1.3 Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patienten.....	16
3.1.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patienten.....	17
3.1.5 Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT	18
4 Ergänzende Analysen	19
4.1 Folgetherapien.....	19
Bewertungsrelevante Population (Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren).....	20
5 Endpunktkategorie: Morbidität	20
5.1 Endpunkt: Tumolvolumenänderung	20
5.2 Endpunkt: Ansprechen	26
5.2.1 Objektive Ansprechrates (ORR)	26
5.2.2 Zeit bis zum Ansprechen (TTR).....	27
5.2.3 Bestes objektives Ansprechen (BOR)	29
5.2.4 Zeit bis zur Progression (TTP)	31
5.2.5 Dauer des Ansprechens (DOR)	34
5.3 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS).....	37
5.4 Endpunkt: GIC-pNF.....	40
5.5 Endpunkt: GIS-pNF	51
6 Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	62
6.1 Endpunkt: PedsQL	62
7 Endpunktkategorie: Sicherheit	88
7.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)	88
7.1.1 Gesamtraten UE und nach Schweregrad	88
7.1.2 UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) bei $\geq 10\%$ der Patienten	89
7.1.3 Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patienten.....	92
7.1.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patienten.....	93
7.1.5 Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT	94
8 Ergänzende Analysen	95
8.1 Expositionsdauer	95

Kinder von drei bis unter sieben Jahren.....	96
9 Endpunktkategorie: Morbidität.....	96
9.1 Endpunkt: Tumorzunahme.....	96
9.2 Endpunkt: Ansprechen.....	102
9.2.1 Bestes objektives Ansprechen (BOR).....	102

Anhang zur Stellungnahme – Studie SPRINKLE 2. Datenschnitt vom 16. Dezember 2025

Zusammenfassende Tabelle zu den Ergebnissen der Studie SPRINKLE (Gesamtpopulation und bewertungsrelevante Population)

Tabelle 1: Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **SPRINKLE**

Endpunkt	Studie SPRINKLE (N = 36) ^a Selumetinib 25 mg/m ² BID	Studie SPRINKLE (N = 13) ^b Selumetinib 25 mg/m ² BID
Mortalität		
Gesamt mortalität	<i>Ereignisse n/N (%)</i>	
	0/36 (0,0)	0/13 (0,0)
Morbidität		
Tumoransprechen		
Tumorzusammenfassung	<i>Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion Mittelwert ± s Median</i>	
	-20,03 ± 17,882 -20,61	-9,61 ± 20,857 -5,44
	<i>Anteil der Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % (%)</i>	
	55,6	30,8
Ansprechen	<i>ORR n/N (%) [95 %-KI]</i>	
	14/36 (38,9) [23,1; 56,5]	2/13 (15,4) [1,9; 45,4]
	<i>TTR n/N (%) Median (Zyklen^c), Zyklen [95 % KI]</i>	
	14/36 (38,9) 4,14 [4,11; 12,07]	2/13 (15,4) 8,61 [4,00; n. b.]
	<i>BOR n/N (%)</i>	
	Vollständiges Ansprechen: 0/36 (0,0) Partielles Ansprechen: 14/36 (38,9) Unbestätigtes vollständiges Ansprechen: 0/36 (0,0) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 6/36 (16,7) Stabile Erkrankung: 15/36 (41,7) Krankheitsprogression: 1/36 (2,8) Nicht beurteilbar: 0/36 (0,0)	Vollständiges Ansprechen: 0/13 (0,0) Partielles Ansprechen: 2/13 (15,4) Unbestätigtes vollständiges Ansprechen: 0/13 (0,0) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 2/13 (15,4) Stabile Erkrankung: 8/13 (61,5) Krankheitsprogression: 1/13 (7,7) Nicht beurteilbar: 0/13 (0,0)

Endpunkt	Studie SPRINKLE (N = 36) ^a Selumetinib 25 mg/m ² BID	Studie SPRINKLE (N = 13) ^b Selumetinib 25 mg/m ² BID
	TTP n/N (%) Median (Zyklen), Zyklen [95 %-KI]	
	8/36 (22,2) n. b. [n. b.; n. b.]	5/13 (38,5) 24,14 [8,04; n. b.]
	DOR n/N (%)	
	Ansprechen mit nachfolgender Progression oder Tod: 0/36 (0,0) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 14/36 (38,9)	Ansprechen mit nachfolgender Progression oder Tod: 0/13 (0,0) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 2/13 (15,4)
PFS	n/N (%) Median (Zyklen ^c), Zyklen [95 %-KI]	
	Progression: 8/36 (22,2) Progressionsfrei bis zum Datenschnitt: 28/36 (77,8) Median: n. b. [n. b.; n. b.]	Progression: 5/13 (38,5) Progressionsfrei bis zum Datenschnitt: 8/13 (61,5) Median: 24,14 [8,04; n. b.]
GIC-pNF	Bei mindestens 34,3 % der Patienten wurde zu allen Zeitpunkten seit der letzten Visite eine Veränderung von „moderat besser“ bis „deutlich besser“ berichtet.	
GIS-pNF	Bis Zyklus 25 wurde zu allen Erhebungszeitpunkten eine Reduktion der mittleren Veränderung des GIS-pNF Schmerzscores gegenüber Baseline beobachtet. Ab Zyklus 13 wies kein Patient mehr mäßige Schmerzsymptome auf. Ausschließlich zu Baseline bzw. in Zyklus 5 wurden schwerwiegende Schmerzsymptome bei einem bzw. zwei Patienten beobachtet.	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PedsQL	Unter der Behandlung mit Selumetinib blieb die Lebensqualität der Patienten über den Beobachtungszeitraum hinweg insgesamt erhalten.	
Sicherheit		
UE	UE n/N (%)	
	36/36 (100,0)	13/13 (100,0)
	SUE n/N (%)	
	4/36 (11,1)	3/13 (23,1)
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) n/N (%)	
	9/36 (25,0)	6/13 (46,2)
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE n/N (%)	
	0/36 (0,0)	0/13 (0,0)

Endpunkt	Studie SPRINKLE (N = 36) ^a Selumetinib 25 mg/m ² BID	Studie SPRINKLE (N = 13) ^b Selumetinib 25 mg/m ² BID
BID: Zweimal täglich; BOR: Bestes objektives Ansprechen (engl. Best Objective Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response); GIC-pNF: Global Impression of Change for PN-related Pain; GIS-pNF: Global Impression of Severity for PN-related Pain; KI: Konfidenzintervall; n. b.: Nicht berechnet; ORR: Objektive Ansprechrates (engl. Objective Response Rate); PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PFS: Progressionsfreies Überleben (engl. Progression-free Survival); s: Standardabweichung; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; TTP: Zeit bis zur Progression (engl. Time to Progression); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (engl. Time to Response); UE: Unerwünschtes Ereignis. Datenschnitt: 16. Dezember 2025 a: Gesamtpopulation (Kinder von einem Jahr bis unter sieben Jahren). b: Bewertungsrelevante Population (Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren). c: Ein Zyklus entspricht 28 Tagen. Quelle: Clinical Study Report – D1346C00004: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). Addendum 1 Clinical Study Report (DCO2 Analysis). Section 14. Summary Tables And Figures, Listings, And Narratives. Data on File. Stand: 07.04.2026. 2026.		

Gesamtpopulation (Kinder von einem Jahr bis unter sieben Jahren)

1 Endpunktkategorie: Morbidität

1.1 Endpunkt: Tumervolumenänderung

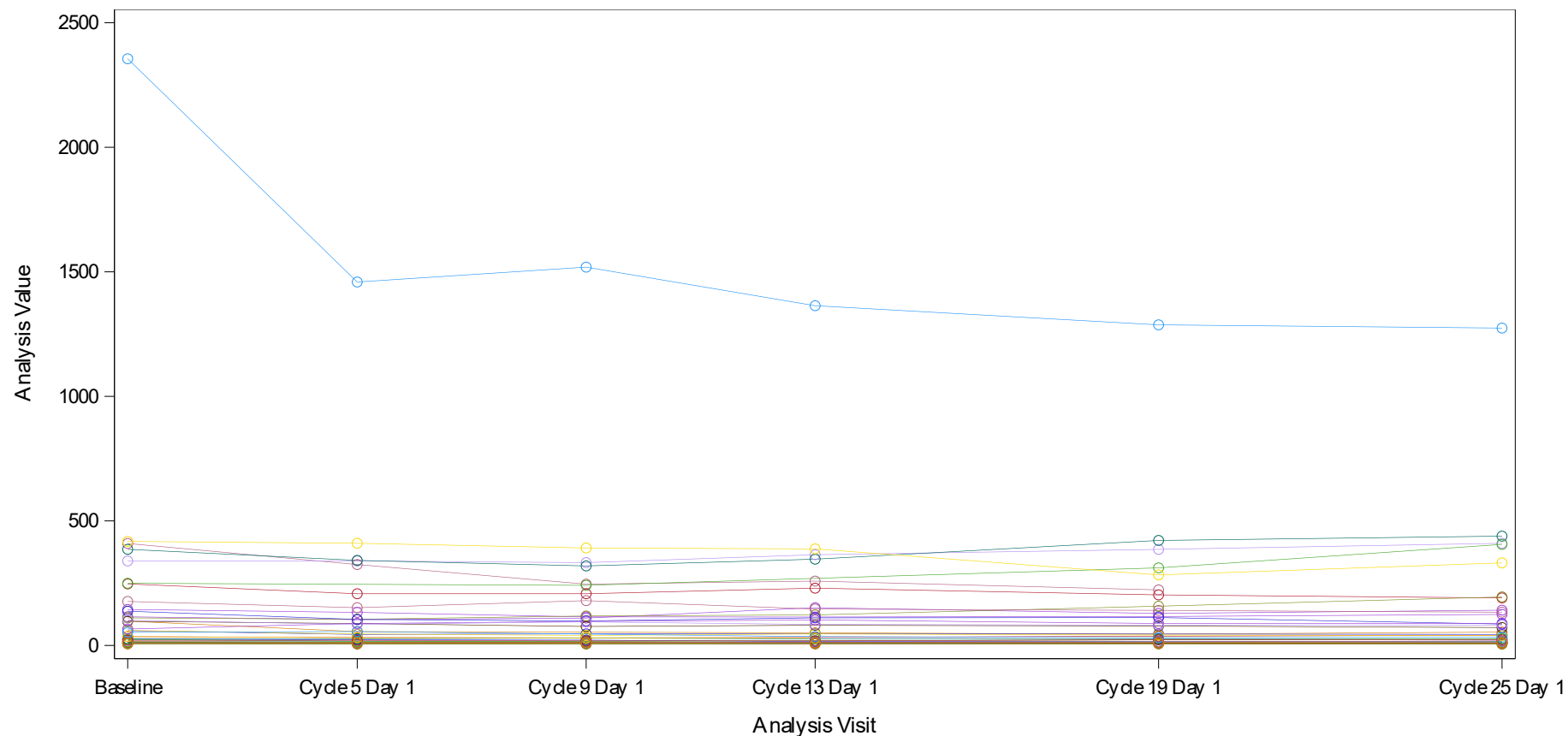
Study Code: D1346C00004

Page 1 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 1: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI (Safety analysis set)

Absolute Values (mL)



A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

Program: f_tpnvol.sas

Date of output generation: 22APR2026:16:44:56

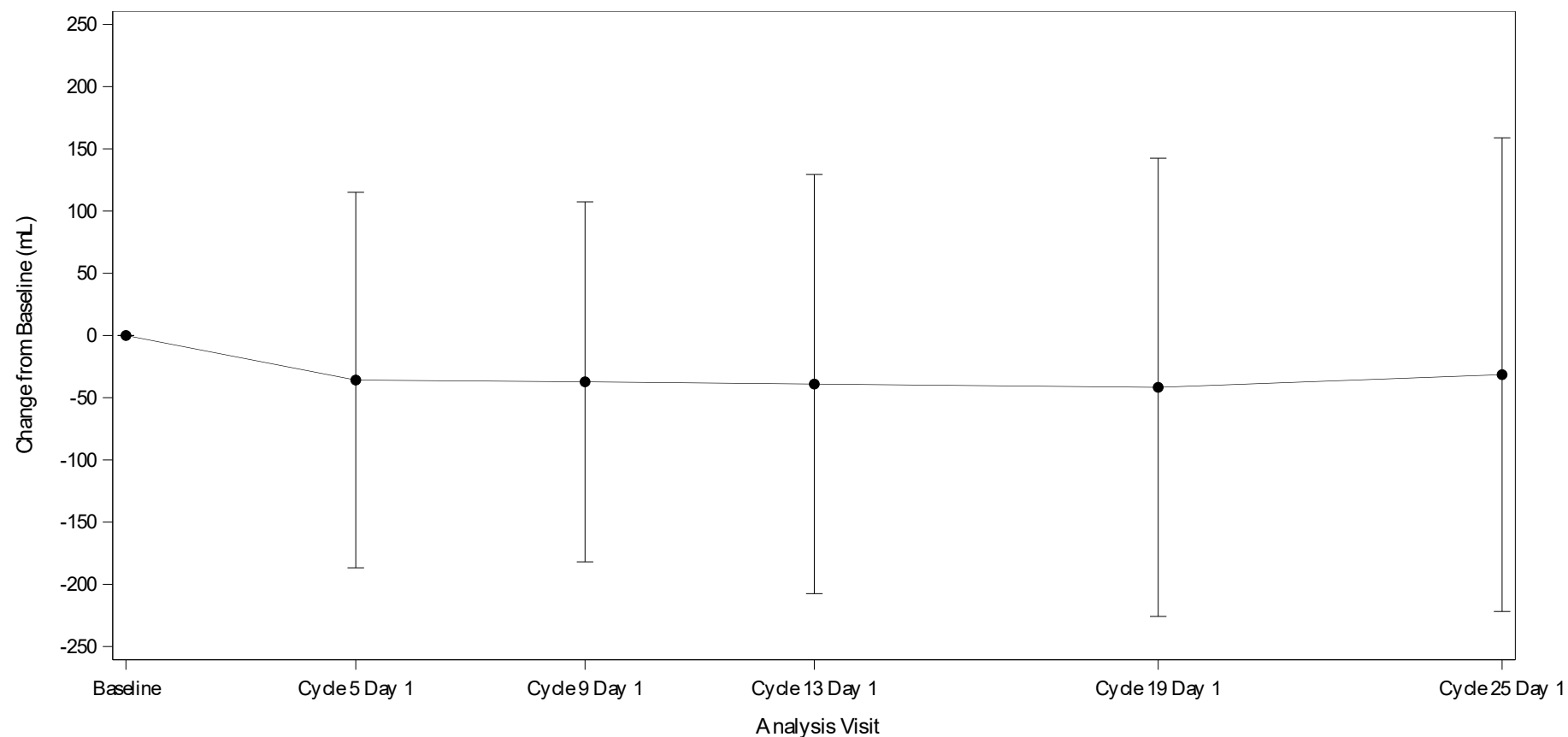
Study Code: D1346C00004

Page 2 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 1: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI (Safety analysis set)

Change from Baseline (mL)



A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

Program: f_tpnvol.sas

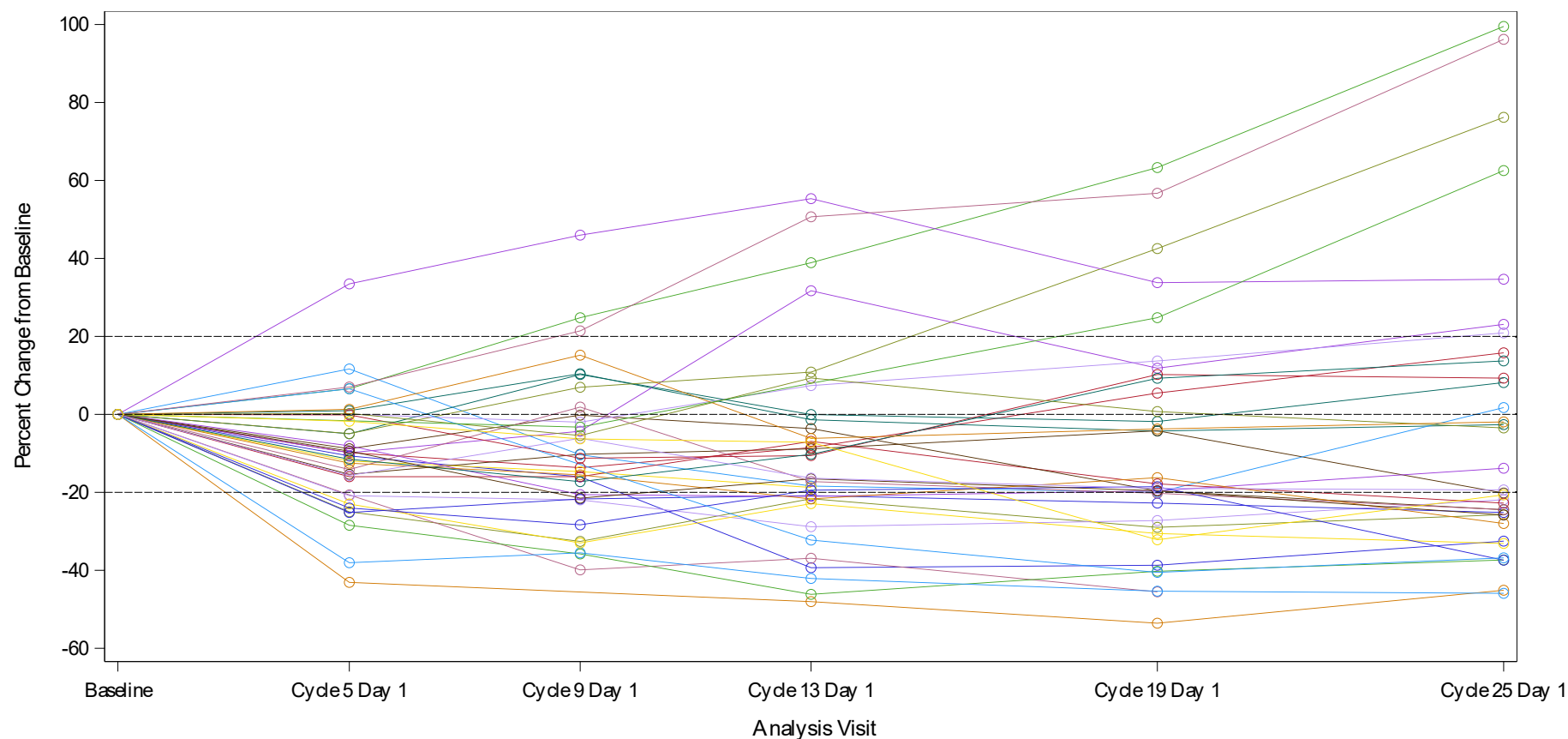
Date of output generation: 22APR2026:16:44:56

Study Code: D1346C00004

Page 3 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 1: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI (Safety analysis set)
Percent Change from Baseline



A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

Program: f_tpnvol.sas

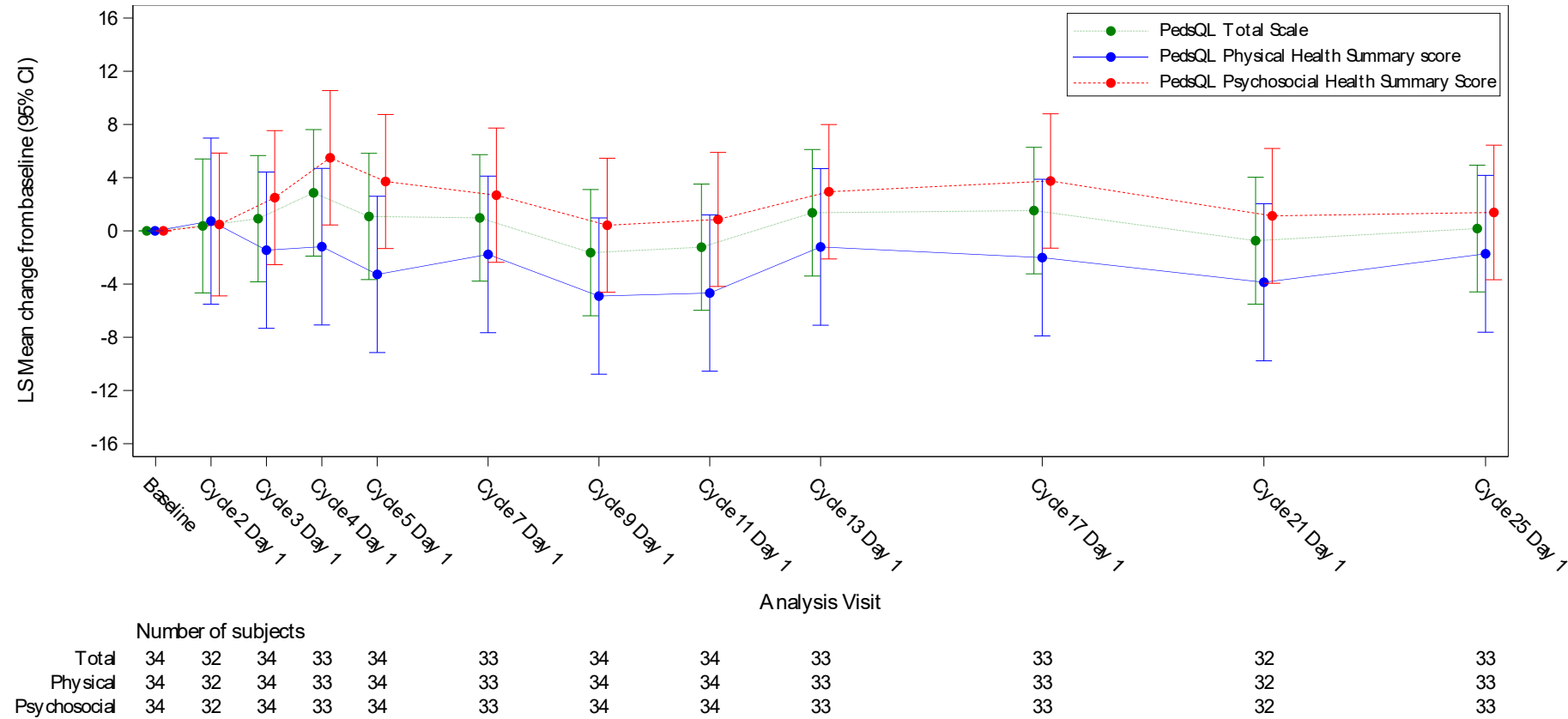
Date of output generation: 22APR2026:16:44:56

2 Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

2.1 Endpunkt: PedsQL

Study Code: D1346C00004
DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 2: LS Mean change from baseline of PedsQL physical, psychosocial, and total scores over time (Safety analysis set)



Analysis performed using a restricted maximum likelihood based mixed model repeated measures (MMRM) analysis. Response variable is change from baseline to each post-baseline visit. Model includes terms for scheduled visit, baseline PedsQL score, cohort, cohort-by-scheduled visit interaction, and baseline-by-scheduled visit interaction. Only subjects with non-missing covariates are included. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of first dose of IP. Only data prior to the first timepoint where a visit has less than 10 subjects are included. Post-baseline assessments include assessments on or after the date of first dose of IP. CI=Confidence interval; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory. Program: f_pedsqll_mmrn_ovrl.sas

Date of output generation: 04MAY2026:14:52:23

3 Endpunktkategorie: Sicherheit
3.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)
3.1.1 Gesamtraten UE und nach Schweregrad

Study Code: D1346C00004
DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16
Table 2: Overall summary of adverse events (Safety analysis set)

Page 1 of 1

	Study Total (N=36) n (%)
Any adverse event (AE)	36 (100)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	9 (25.0)
Any AE of CTCAE Grade 3	9 (25.0)
Any AE of CTCAE Grade 4	0
Any AE of CTCAE Grade 5	0
Any serious adverse event (SAE)	4 (11.1)
Any AE leading to discontinuation of selumetinib	0
Any AE leading to interruption of selumetinib	16 (44.4)
Any AE leading to dose reduction of selumetinib	3 (8.3)

Includes AEs with an onset or worsening date on or after the date of first selumetinib dose up to and including 30 days after the date of last selumetinib dose.
Subjects with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.
CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.
N=Number of subjects in safety analysis set; n=Number of subjects per category; Percentages are based on N.
Program: t_overall_ae.sas

Date of output generation: 09APR2026:13:01:53

3.1.2 UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) bei ≥ 10 % der Patienten

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 3: Adverse Events by system organ class and preferred term, occurring in $\geq 10\%$ of subjects (Safety analysis set)

System Organ Class	Study Total (N=36)
Preferred Term	n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	36 (100)
Bronchitis	4 (11.1)
Conjunctivitis	4 (11.1)
Folliculitis	9 (25.0)
Gastroenteritis	7 (19.4)
Nasopharyngitis	6 (16.7)
Otitis media	6 (16.7)
Paronychia	21 (58.3)
Pharyngitis	5 (13.9)
Rhinitis	6 (16.7)
Upper respiratory tract infection	19 (52.8)
Urinary tract infection	5 (13.9)
Viral infection	4 (11.1)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	10 (27.8)
Anaemia	9 (25.0)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	10 (27.8)
PSYCHIATRIC DISORDERS	4 (11.1)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	6 (16.7)

Includes AEs with an onset or worsening date on or after the date of first selumetinib dose up to and including 30 days after the date of last selumetinib dose.

A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

N= Number of subjects in safety analysis set; n=Number of subjects with AE; Percentages are based on N.

Sorted by international order for the system organ class and alphabetically for preferred term.

Program: t_ae_soc_pt.sas

Date of output generation: 09APR2026:12:54:00

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 3: Adverse Events by system organ class and preferred term, occurring in $\geq 10\%$ of subjects (Safety analysis set)

System Organ Class	Study Total (N=36)
Preferred Term	n (%)
EYE DISORDERS	5 (13.9)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	16 (44.4)
Cough	7 (19.4)
Epistaxis	4 (11.1)
Rhinorrhoea	5 (13.9)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	33 (91.7)
Abdominal pain	7 (19.4)
Aphthous ulcer	4 (11.1)
Constipation	7 (19.4)
Diarrhoea	16 (44.4)
Stomatitis	5 (13.9)
Vomiting	18 (50.0)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	35 (97.2)
Alopecia	9 (25.0)
Dry skin	19 (52.8)
Eczema	18 (50.0)
Erythema	4 (11.1)
Hair colour changes	11 (30.6)

Includes AEs with an onset or worsening date on or after the date of first selumetinib dose up to and including 30 days after the date of last selumetinib dose.

A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

N= Number of subjects in safety analysis set; n=Number of subjects with AE; Percentages are based on N.

Sorted by international order for the system organ class and alphabetically for preferred term.

Program: t_ae_soc_pt.sas

Date of output generation: 09APR2026:12:54:00

Study Code: D1346C00004

Page 3 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 3: Adverse Events by system organ class and preferred term, occurring in $\geq 10\%$ of subjects (Safety analysis set)

System Organ Class	Study Total
Preferred Term	(N=36)
	n (%)
Pruritus	4 (11.1)
Rash	4 (11.1)
Rash maculo-papular	4 (11.1)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	9 (25.0)
Pain in extremity	4 (11.1)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	25 (69.4)
Fatigue	6 (16.7)
Pyrexia	18 (50.0)
INVESTIGATIONS	20 (55.6)
Alanine aminotransferase increased	5 (13.9)
Aspartate aminotransferase increased	6 (16.7)
Blood creatine phosphokinase increased	12 (33.3)
INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS	7 (19.4)

Includes AEs with an onset or worsening date on or after the date of first selumetinib dose up to and including 30 days after the date of last selumetinib dose.

A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

N= Number of subjects in safety analysis set; n=Number of subjects with AE; Percentages are based on N.

Sorted by international order for the system organ class and alphabetically for preferred term.

Program: t_ae_soc_pt.sas

Date of output generation: 09APR2026:12:54:00

3.1.3 Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 4: Adverse Events with CTCAE Grade 3 or higher by system organ class and preferred term, occurring in ≥5% of subjects (Safety analysis set)

System Organ Class	Study Total
Preferred Term	(N=36)
	n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	4 (11.1)
Paronychia	2 (5.6)
INVESTIGATIONS	2 (5.6)

Includes AEs with an onset or worsening date on or after the date of first selumetinib dose up to and including 30 days after the date of last selumetinib dose.

A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

N= Number of subjects in safety analysis set; n=Number of subjects with AE; Percentages are based on N.

Sorted by international order for the system organ class and alphabetically for preferred term.

Program: t_ae_soc_pt.sas

Date of output generation: 09APR2026:12:54:02

3.1.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten

Study Code: D1346C00004
DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Page 1 of 1

Table 5: Serious Adverse Events by system organ class and preferred term, occurring in >=5% of subjects (Safety analysis set)

System Organ Class	Study Total (N=36)
Preferred Term	n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (8.3)

Includes AEs with an onset or worsening date on or after the date of first selumetinib dose up to and including 30 days after the date of last selumetinib dose.

A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

N= Number of subjects in safety analysis set; n=Number of subjects with AE; Percentages are based on N.

Sorted by international order for the system organ class and alphabetically for preferred term.

Program: t_ae_soc_pt.sas

Date of output generation: 09APR2026:12:54:04

3.1.5 Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 6: Adverse Events leading to discontinuation of selumetinib by System Organ Class and Preferred Term (Safety analysis set)

No data to report as there are no adverse events leading to discontinuation of selumetinib.

Program: t_ae_soc_pt.sas

Date of output generation: 09APR2026:12:54:05

4 Ergänzende Analysen

4.1 Folgetherapien

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 7 Post discontinuation of investigational product medication by ATC classification and generic drug name (Safety analysis set)

There are no observations for this output

Program: /alxn/koselugo-nf1-d1346c00004/koselugo-nf1-d1346c00004-dco2psc/Files/tables/production/programs/cm206.sas
Executed: 2026-03-10T194108

Bewertungsrelevante Population (Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren)

5 Endpunktkategorie: Morbidität

5.1 Endpunkt: Tumervolumenänderung

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 8: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population
>= 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Absolute Values (ml)							
Age Category	Timepoint	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
>= 1 to < 3 years (N=13)	Baseline	13	37.84	40.274	6.5	10.04	13.73	65.91	110.6
	Cycle 5 Day 1	13	34.55	35.779	6.6	9.84	14.63	55.53	105.1
	Cycle 9 Day 1	12	35.94	41.255	6.2	11.11	12.55	62.22	118.2
	Cycle 13 Day 1	13	36.85	40.214	7.2	11.04	13.85	50.72	122.6
	Cycle 19 Day 1	13	37.88	45.291	6.6	9.99	14.40	45.31	157.6
	Cycle 25 Day 1	13	42.41	53.507	6.3	10.86	18.03	53.56	194.8

A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n=Number of subjects included in analysis; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation.

Program: t_tpnvol_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:27:42

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 8: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population

>= 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Age Category	Timepoint	Change from baseline (ml)							
		n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
>= 1 to < 3 years (N=13)	Baseline								
	Cycle 5 Day 1	13	-3.29	14.174	-42.1	-3.39	0.01	0.65	22.1
	Cycle 9 Day 1	12	3.08	9.256	-6.2	-0.88	1.14	3.11	30.3
	Cycle 13 Day 1	13	-0.99	18.279	-46.9	-2.49	-0.37	4.66	36.5
	Cycle 19 Day 1	13	0.04	22.254	-52.3	-2.71	-0.31	5.21	47.0
	Cycle 25 Day 1	13	4.57	28.802	-44.0	-3.04	-0.16	8.84	84.2

A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n=Number of subjects included in analysis; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation.

Program: t_tpnvol_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:27:42

Study Code: D1346C00004

Page 3 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 8: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population

>= 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Age Category	Timepoint	% Change from baseline							
		n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
>= 1 to < 3 years (N=13)	Baseline								
	Cycle 5 Day 1	13	-2.86	18.049	-43.1	-8.81	0.23	6.57	33.5
	Cycle 9 Day 1	12	7.57	18.206	-21.9	-5.78	8.58	18.30	46.0
	Cycle 13 Day 1	13	3.25	30.284	-48.0	-16.36	-1.38	10.84	55.3
	Cycle 19 Day 1	13	3.67	35.108	-53.6	-19.62	-3.76	33.78	63.3
	Cycle 25 Day 1	13	15.20	47.203	-45.1	-19.38	-1.93	34.66	99.5

A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n=Number of subjects included in analysis; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation.

Program: t_tpnvol_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:27:42

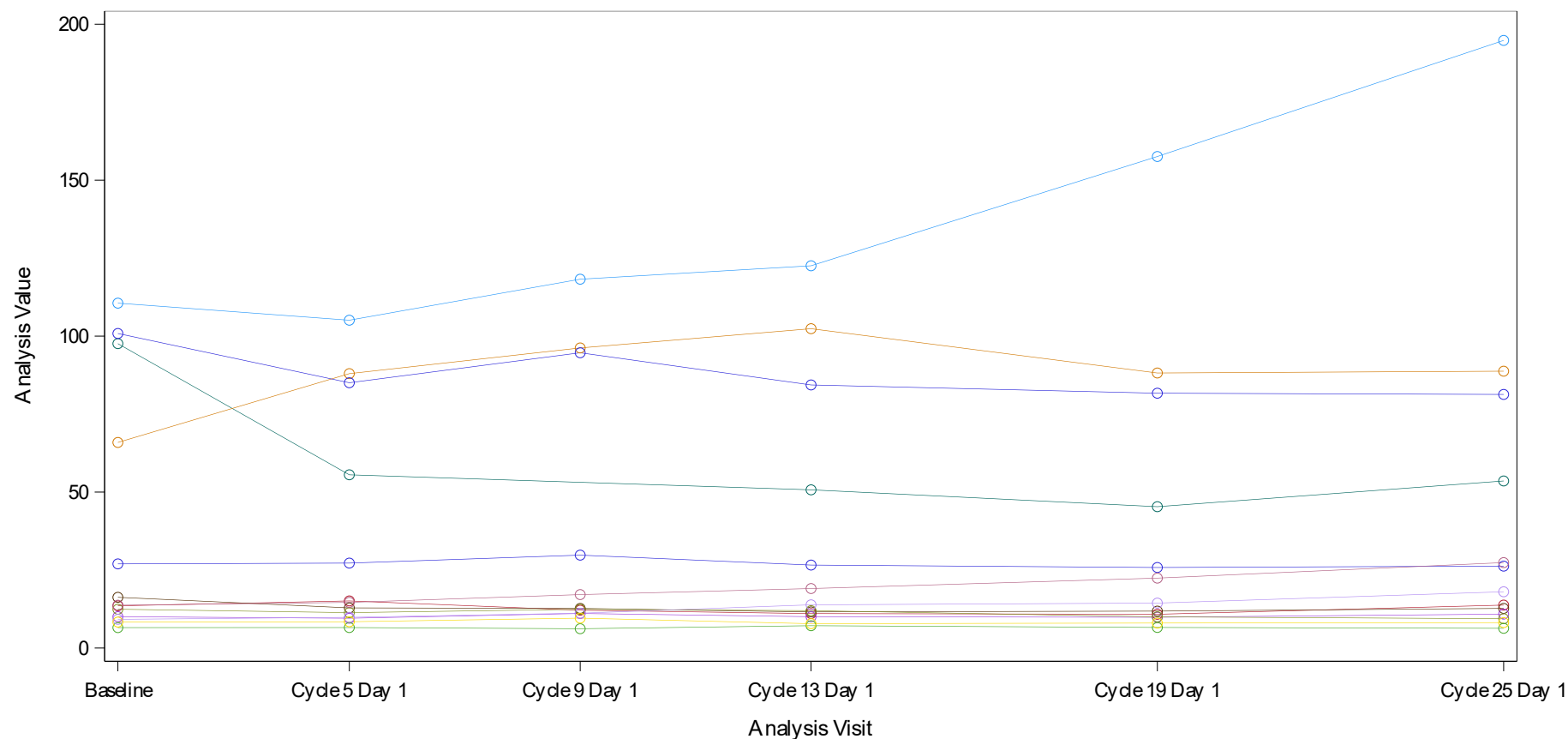
Study Code: D1346C00004

Page 1 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 3: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Absolute Values (mL)



A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

Program: f_tpnvol.sas

Date of output generation: 22APR2026:16:45:01

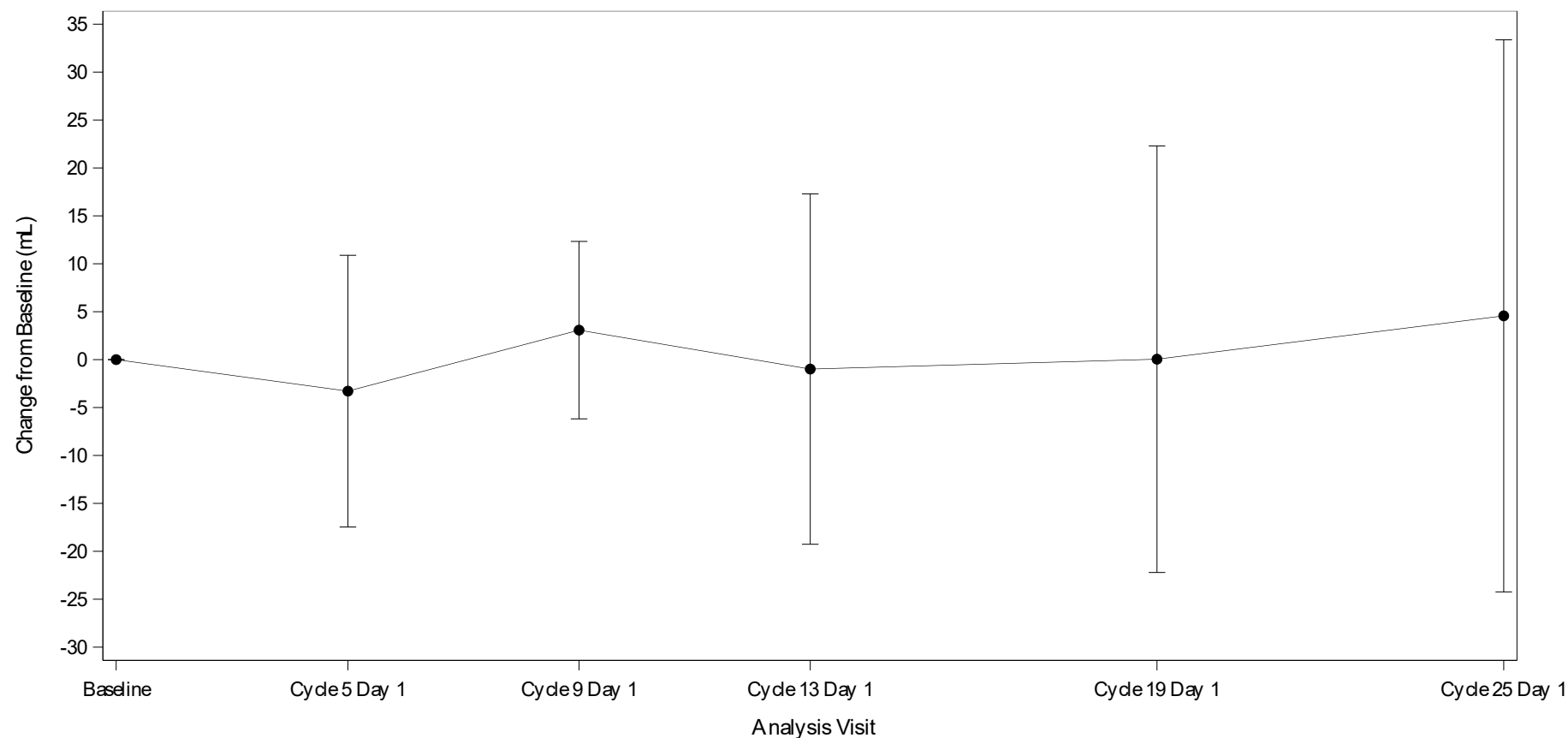
Study Code: D1346C00004

Page 2 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 3: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Change from Baseline (mL)



A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

Program: f_tpnvol.sas

Date of output generation: 22APR2026:16:45:01

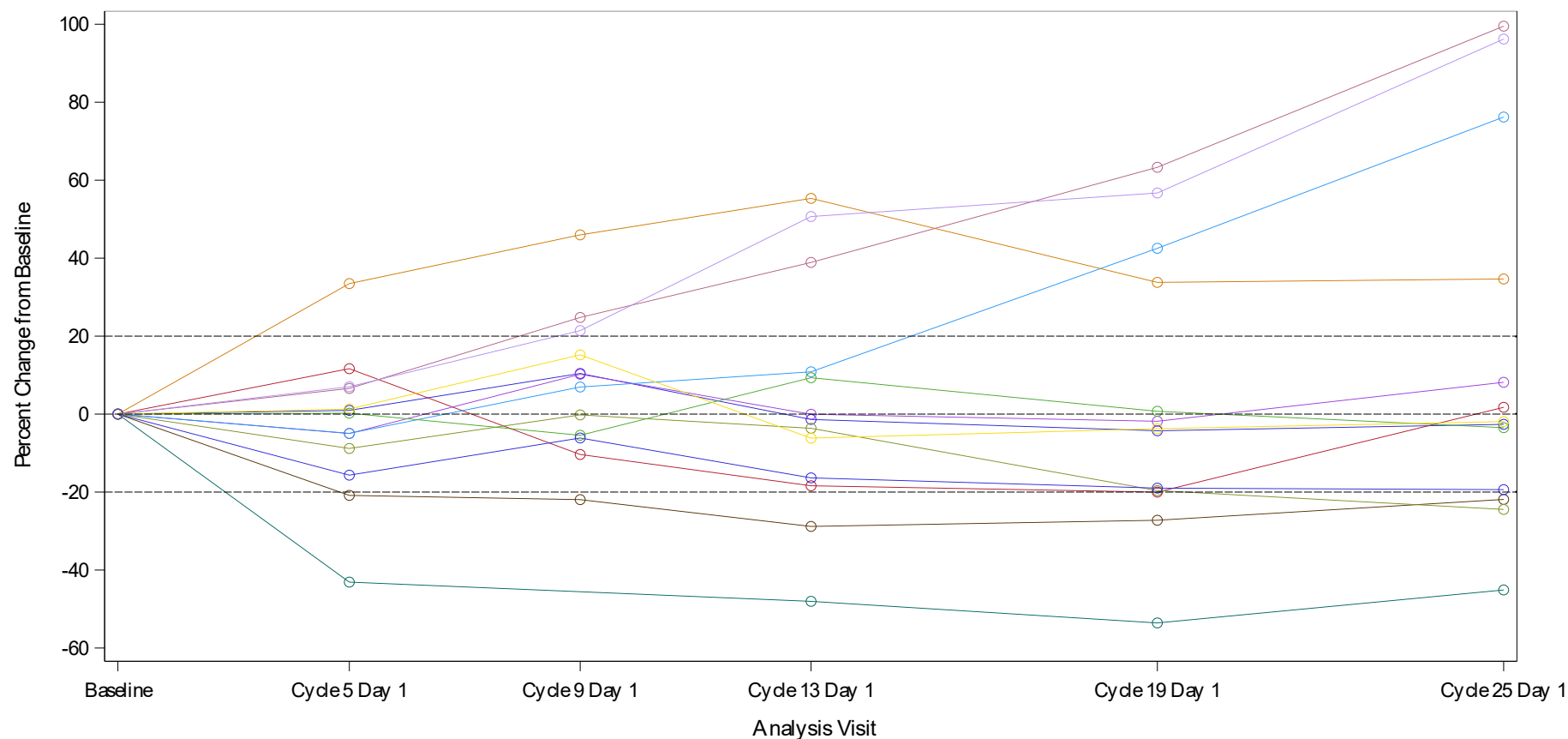
Study Code: D1346C00004

Page 3 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 3: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Percent Change from Baseline



A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

Program: f_tpnvol.sas

Date of output generation: 22APR2026:16:45:01

5.2 Endpunkt: Ansprechen

5.2.1 Objektive Ansprechrate (ORR)

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 9: Objective response rate - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Age Category	Subjects with response [a]	
	n (%)	95% CI [b]
≥ 1 to < 3 years (N=13)	2 (15.4)	(1.9, 45.4)

[a] Includes subjects with a confirmed complete response or confirmed partial response as determined by ICR as per the REiNS criteria.

[b] 2-sided exact 95% CI calculated using the Clopper Pearson method.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

CI = Confidence interval; ICR = Independent Central Review; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

n = Number of subjects included in analysis.

REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

Program: t_orr.sas

Date of output generation: 14APR2026:17:08:13

5.2.2 Zeit bis zum Ansprechen (TTR)

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 10: Time to response in subjects with confirmed complete or confirmed partial response - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years	
		Statistic	N=13 n (%)
Event	REiNS response	n (%)	2 (15.4)
	Confirmed complete response	n (%)	0
	Confirmed partial response	n (%)	2 (15.4)
Time to response (cycles) [a]		Median	8.61
		95% CI	4.00 - NC
Response-free rate [a]	At 4 cycles	%	50.00
		95% CI	0.60 - 91.04
	At 8 cycles	%	50.00
		95% CI	0.60 - 91.04
	At 12 cycles	%	50.00
		95% CI	0.60 - 91.04
	At 18 cycles	%	0.00
		95% CI	NC - NC

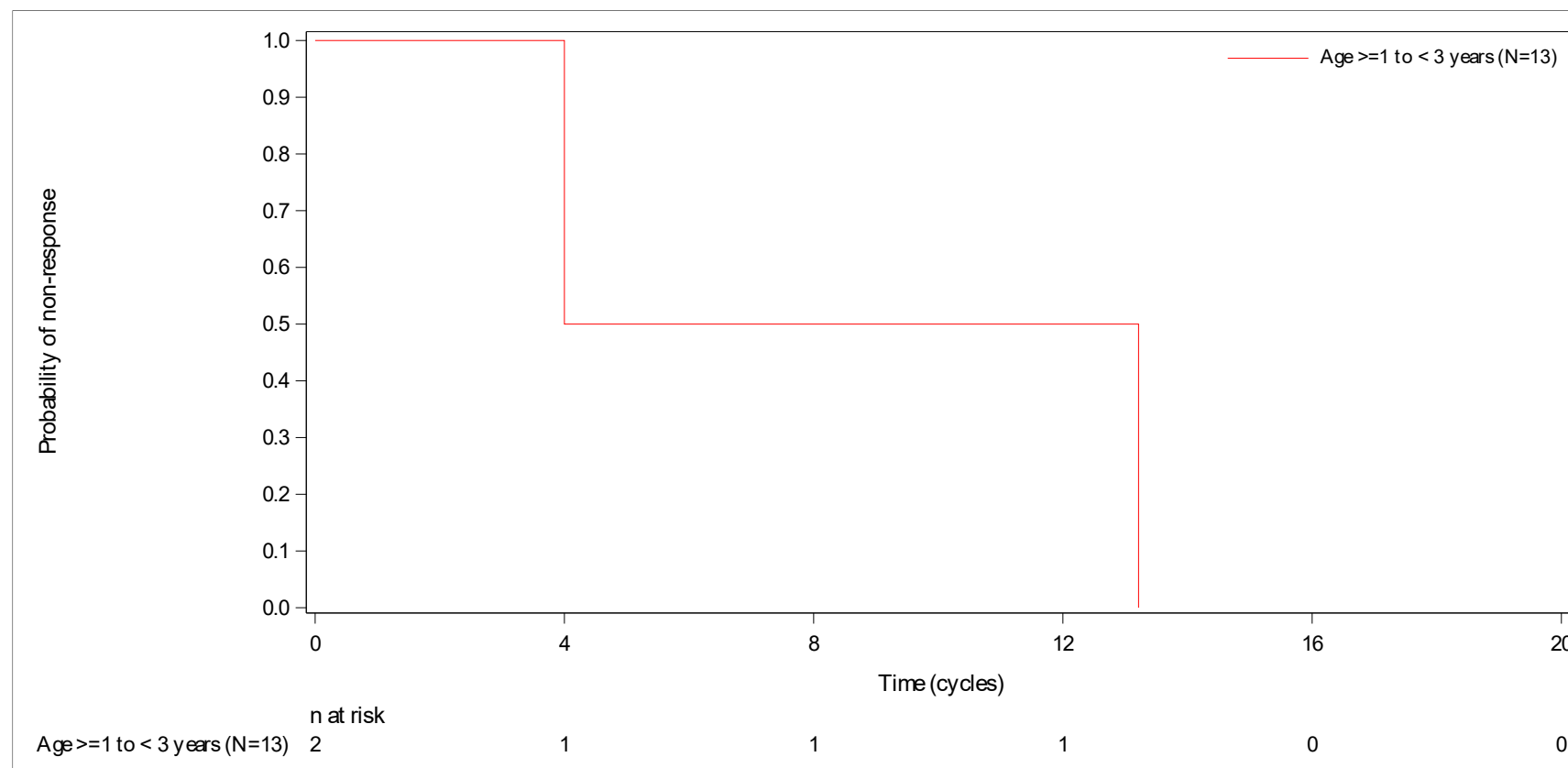
[a] The calculation and CI for time to response is based on the Kaplan-Meier method.
Time to response is the time from the date of first selumetinib dose until the date of first documented objective response (which is subsequently confirmed) as determined by ICR per REiNS criteria.
Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.
CI = Confidence interval; ICR = Independent Central Review; n = Number of subjects in analysis; REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis;
N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category.
Program: t_ttr.sas

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 4: Time to response in subjects with confirmed complete or confirmed partial response, Kaplan-Meier plot - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)



Time to response is the time from the date of first selumetinib dose until the date of first documented objective response (which is subsequently confirmed) as determined by ICR per REiNS criteria.

Includes all scans after the start of treatment (regardless of treatment discontinuation) but excluding MRI scans after starting subsequent NF1-PN treatment.

ICR = Independent Central Review; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

Program: f_ttr.sas

Date of output generation: 20APR2026:10:49:06

5.2.3 Bestes objektives Ansprechen (BOR)

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 11: Best objective response rate - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population >= 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age >=1 to < 3 years
		N=13
		n (%)
Response [a]	Any	2 (15.4)
	Complete response	0
	Partial response	2 (15.4)
Non-response	Any	11 (84.6)
	Unconfirmed complete response [b]	0
	Unconfirmed partial response [b]	2 (15.4)
	Stable disease	8 (61.5)
	Progressive disease	1 (7.7)
	Not evaluable	0

[a] Response requires confirmation within 3 to 6 months (+/-1 week).

[b] Partial response or complete response has been achieved, but either no confirmation assessment was performed or a confirmation assessment was performed but response was not confirmed.

Best objective response is the best response a subject has had following the start of treatment but prior to starting any subsequent therapy and up to and including progression or the last evaluable MRI in absence of progression.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

n = Number of subjects per category; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category.

REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

Program: t_bor.sas

Date of output generation: 30APR2026:11:21:24

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 12: Best percentage change from baseline in target PN volume - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population = 1 to < 3 years (Safety analysis set)

	Statistic	Age >= 1 to < 3 years (N=13)
Target PN assessments		
At baseline	n (%)	13 (100)
At least one post-baseline	n (%)	13 (100)
Best percentage change from baseline		
	n	13
	Mean	-9.61
	SD	20.857
	Median	-5.44
	Min	-53.6
	Max	33.5
Proportion with reduction		
Any	n (%)	13 (100)
>= 20%	n (%)	4 (30.8)
>= 40%	n (%)	1 (7.7)
>= 60%	n (%)	0
>= 80%	n (%)	0

Best change in PN volume is the maximum reduction from baseline, or the minimum increase from baseline in the absence of a reduction. A negative value denotes a reduction in target PN volume.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

n=Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable;

N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; PN=Plexiform neurofibromas; SD=Standard deviation

Program: t_tpn_bestpchg.sas

Date of output generation: 30APR2026:12:37:12

5.2.4 Zeit bis zur Progression (TTP)

Study Code: D1346C00004
DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Page 1 of 2

Table 13: Time to progression - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years	
		Statistic	N=13 n (%)
Event [a]	REiNS progression	n (%)	5 (38.5)
Censored observations	Any	n (%)	8 (61.5)
	Censored REiNS progression [b]	n (%)	0
	Death without progression	n (%)	0
	Progression free [c]	n (%)	8 (61.5)
	Lost to follow-up	n (%)	0
	Discontinued study	n (%)	0
Time to progression (cycles) [d]	Median		24.14
	95% CI		8.04 - NC

[a] Includes progression events that occur within 2 missed visits of last evaluable assessment.
[b] REiNS progression event occurred ≥ 2 missed visits after last evaluable REiNS assessment or first dose.
[c] Progression free at time of analysis. [d] Kaplan-Meier estimation.
Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.
Time to progression is the time from the date of first selumetinib dose until the date of first documented objective disease progression by ICR per REiNS criteria, or last evaluable MRI assessment for subjects that do not progress.
CI = Confidence interval; ICR = Independent Central Review; n = Number of subjects in analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;
REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.
Program: t_ttp.sas
Date of output generation: 15APR2026:13:34:25

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 2

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 13: Time to progression - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years	
		Statistic	N=13 n (%)
Progression-free rate [d]	At 4 cycles	%	100.00
		95% CI	100.00 - 100.00
	At 8 cycles	%	84.62
		95% CI	51.22 - 95.91
	At 12 cycles	%	76.92
		95% CI	44.21 - 91.91
	At 18 cycles	%	76.92
		95% CI	44.21 - 91.91
	At 24 cycles	%	68.38
		95% CI	35.90 - 86.84

[a] Includes progression events that occur within 2 missed visits of last evaluable assessment.

[b] REiNS progression event occurred ≥ 2 missed visits after last evaluable REiNS assessment or first dose.

[c] Progression free at time of analysis. [d] Kaplan-Meier estimation.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

Time to progression is the time from the date of first selumetinib dose until the date of first documented objective disease progression by ICR per REiNS criteria, or last evaluable MRI assessment for subjects that do not progress.

CI = Confidence interval; ICR = Independent Central Review; n = Number of subjects in analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

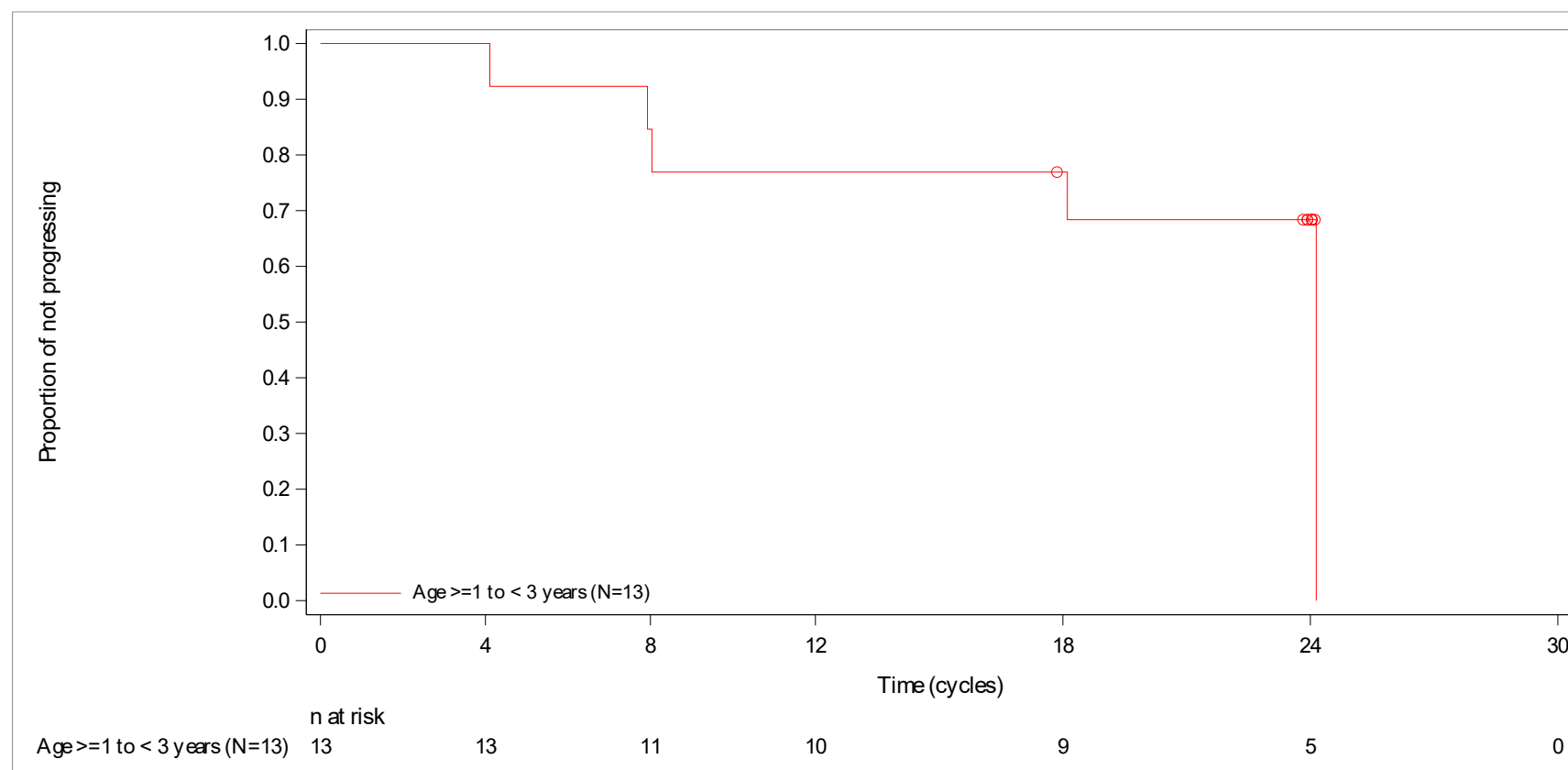
Program: t_ttp.sas

Date of output generation: 15APR2026:13:34:25

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 5: Time to progression, Kaplan-Meier plot - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Circle indicates a censored observation. Time to progression is the time from the date of first selumetinib dose until the date of first documented objective disease progression by ICR per REiNS criteria, or last evaluable MRI assessment for subjects that do not progress.

For subjects that progress after two or more consecutive missed MRI assessments, the subject is censored at the time of the latest evaluable MRI assessment prior to the missed visits. Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

ICR = Independent Central Review; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

Program: f_ttp.sas

Date of output generation: 15APR2026:13:34:58

5.2.5 Dauer des Ansprechens (DOR)

Study Code: D1346C00004
DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Page 1 of 2

Table 14: Duration of response - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

	Age ≥ 1 to < 3 years (N=13) n (%)
Subjects with objective response [a]	2 (15.4)
Responders who subsequently progressed or died [b]	0
Duration of response (cycles) [c] [d]	
Median	NC
95% CI	NC - NC
Estimated percentage remaining in response [d]	
≥ 4 cycles (95% CI)	100.0 (100.0 - 100.0)
≥ 8 cycles (95% CI)	100.0 (100.0 - 100.0)
≥ 12 cycles (95% CI)	100.0 (100.0 - 100.0)
≥ 18 cycles (95% CI)	100.0 (100.0 - 100.0)

[a] Response requires confirmation within 3 to 6 months (+/-1 week). [b] Denominator is the number of subjects with objective response.
[c] Duration of response is the time from the date of first documentation of complete or partial response until the date of progression or death or the last evaluable REiNS assessment for subjects that do not progress. For subjects that progress after two or more consecutive missed MRI assessments, the subject is censored at the time of the latest evaluable MRI assessment prior to the missed visits. [d] Kaplan-Meier estimation.
Includes all scans after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.
CI = Confidence interval. n = Number of subjects in analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;
REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.
Program: t_dor.sas

Date of output generation: 14APR2026:17:07:37

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 2

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 14: Duration of response - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

	Age ≥ 1 to < 3 years (N=13) n (%)
Number and percentage remaining in response n (%)	
≥ 4 cycles	2 (100)
≥ 8 cycles	2 (100)
≥ 12 cycles	1 (50.0)
≥ 18 cycles	1 (50.0)

[a] Response requires confirmation within 3 to 6 months (+/-1 week). [b] Denominator is the number of subjects with objective response.

[c] Duration of response is the time from the date of first documentation of complete or partial response until the date of progression or death or the last evaluable REiNS assessment for subjects that do not progress. For subjects that progress after two or more consecutive missed MRI assessments, the subject is censored at the time of the latest evaluable MRI assessment prior to the missed visits. [d] Kaplan-Meier estimation.

Includes all scans after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

CI = Confidence interval. n = Number of subjects in analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

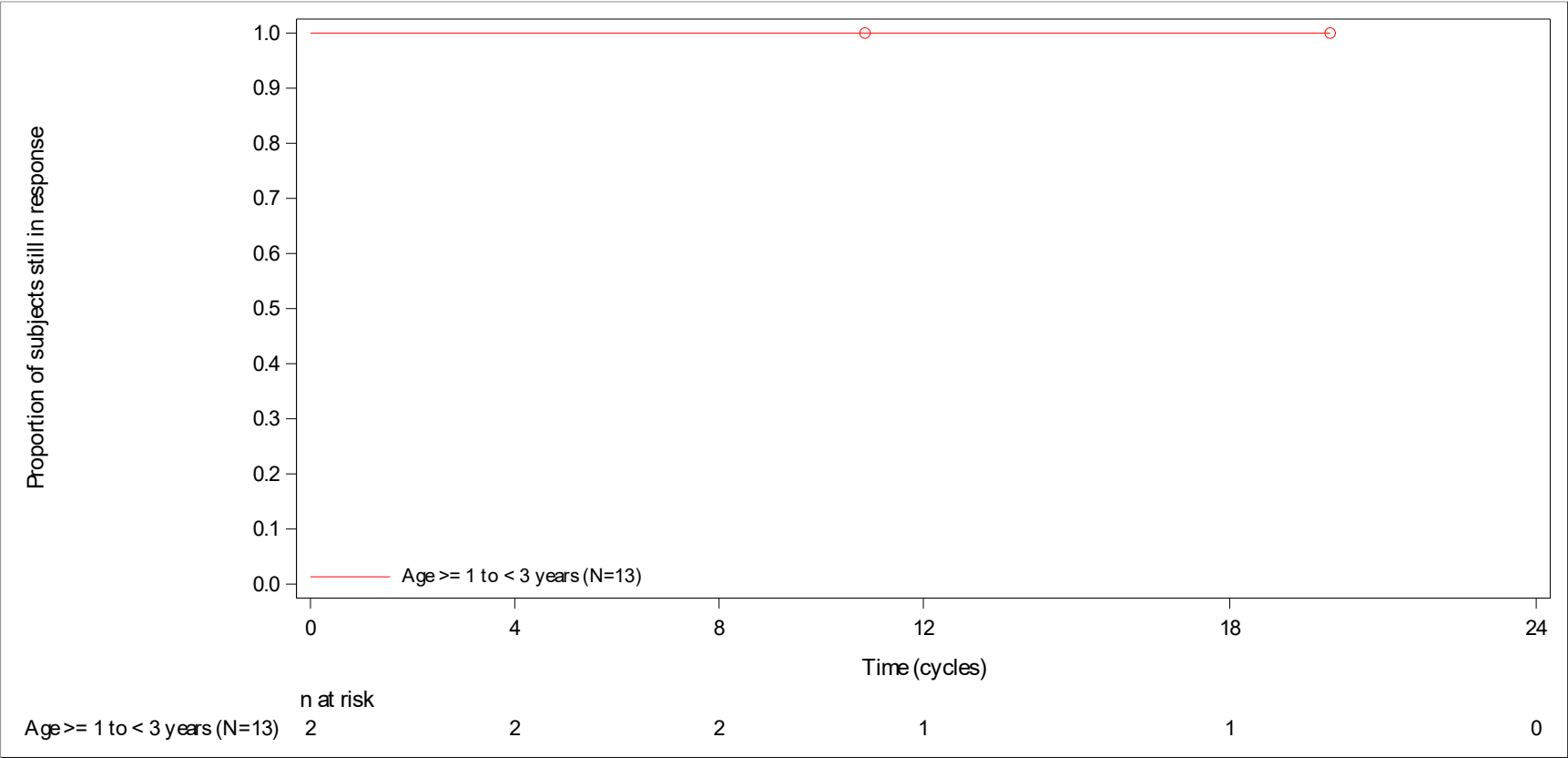
Program: t_dor.sas

Date of output generation: 14APR2026:17:07:37

Study Code: D1346C00004
DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Page 1 of 1

Figure 6: Duration of response, Kaplan-Meier plot - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)



Circle indicates a censored observation. Duration of response is the time from the date of first documentation of complete or partial response until the date of progression or death or the last evaluable REiNS assessment for subjects that do not progress. For subjects that progress after two or more consecutive missed MRI assessments, the subject is censored at the time of the latest evaluable MRI assessment prior to the missed visits. Response requires confirmation within 3 to 6 months (+/-1 week). Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;
REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

Program: f_dor.sas

Date of output generation: 14APR2026:17:07:56

5.3 Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 2

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 15: Progression-free survival - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years	
		Statistic	N=13 n (%)
Event [a]	Any	n (%)	5 (38.5)
	REiNS progression	n (%)	5 (38.5)
	Target PN [b]	n (%)	4 (30.8)
	Non target PN [b]	n (%)	2 (15.4)
	New PN [b]	n (%)	0
	Death without progression	n (%)	0
Censored observations	Any	n (%)	8 (61.5)
	Censored REiNS progression [c]	n (%)	0
	Censored death without progression [d]	n (%)	0
	Progression free [e]	n (%)	8 (61.5)
	Lost to follow-up	n (%)	0
	Discontinued study	n (%)	0

[a] Includes progression events that occur within 2 missed visits of last evaluable assessment. [b] Target PN, Non Target PN and New PN are not necessarily mutually exclusive.

[c] REiNS progression event occurred ≥ 2 missed visits after last evaluable REiNS assessment or first dose.[d] Death occurred ≥ 2 missed visits after last evaluable REiNS last evaluable REiNS. [e] Progression free at time of analysis.

[f] Kaplan-Meier estimation. Includes data after the start of treatment until data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

Progression free survival is the time from the date of first selumetinib dose until the date of progression or death or last evaluable MRI assessment for subjects who did not progress.

CI = Confidence interval; ICR = Independent Central Review; n = Number of subjects in analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category; PN = Plexiform Neurofibromas; REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

Program: t_pfs.sas

Date of output generation: 15APR2026:13:34:36

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 2

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 15: Progression-free survival - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years	
		Statistic	N=13 n (%)
Progression free survival (cycles) [f]		Median	24.14
		95% CI	8.04 - NC
Progression free survival rate [f]	At 4 cycles	%	100.00
		95% CI	100.00 - 100.00
	At 8 cycles	%	84.62
		95% CI	51.22 - 95.91
	At 12 cycles	%	76.92
		95% CI	44.21 - 91.91
	At 18 cycles	%	76.92
		95% CI	44.21 - 91.91
	At 24 cycles	%	68.38
		95% CI	35.90 - 86.84

[a] Includes progression events that occur within 2 missed visits of last evaluable assessment. [b] Target PN, Non Target PN and New PN are not necessarily mutually exclusive.

[c] REiNS progression event occurred ≥ 2 missed visits after last evaluable REiNS assessment or first dose.

[d] Death occurred ≥ 2 missed visits after last evaluable REiNS last evaluable REiNS. [e] Progression free at time of analysis.

[f] Kaplan-Meier estimation. Includes data after the start of treatment until data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

Progression free survival is the time from the date of first selumetinib dose until the date of progression or death or last evaluable MRI assessment for subjects who did not progress.

CI = Confidence interval; ICR = Independent Central Review; n = Number of subjects in analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

PN = Plexiform Neurofibromas; REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

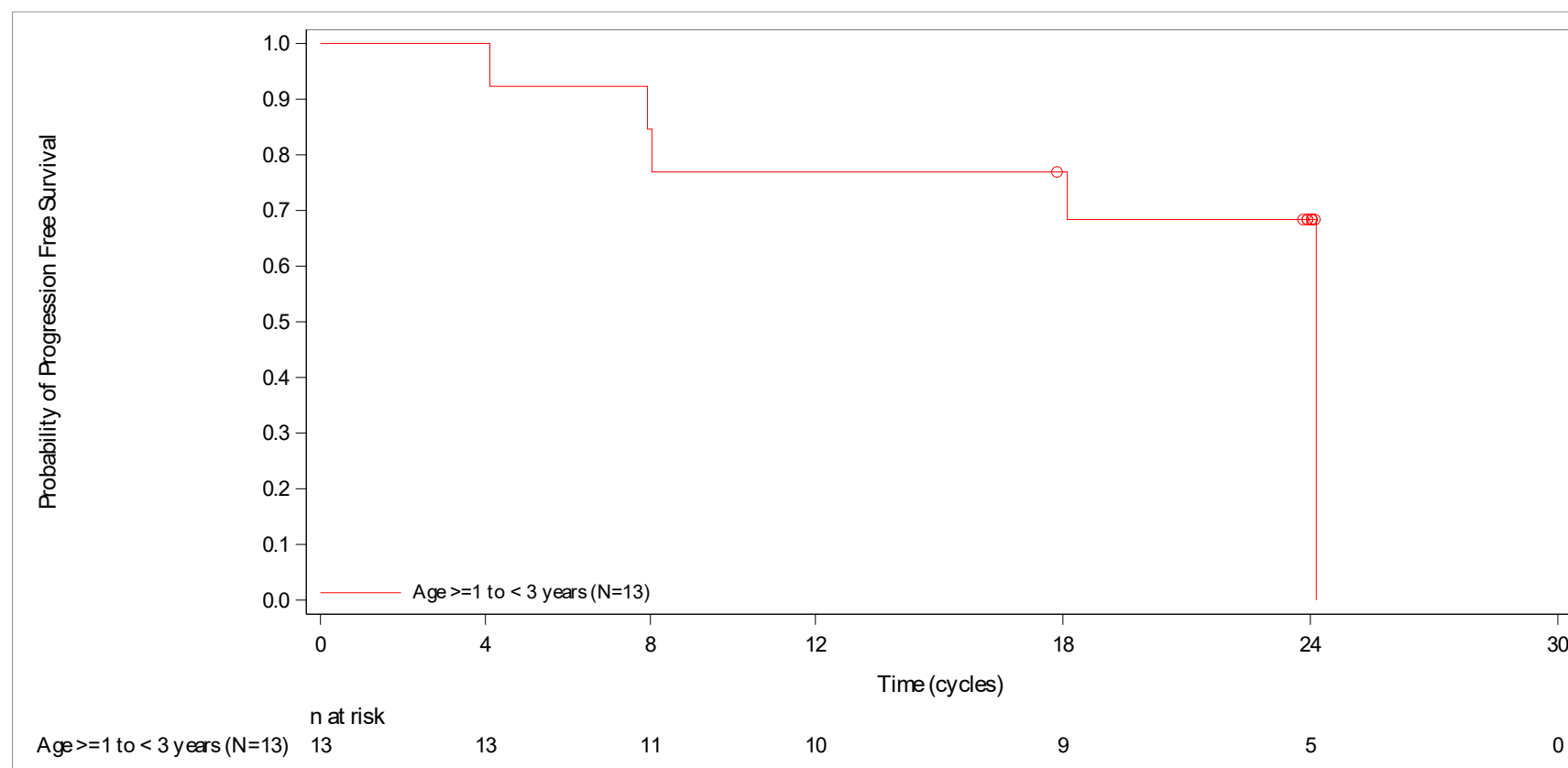
Program: t_pfs.sas

Date of output generation: 15APR2026:13:34:36

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 7: Progression-free survival, Kaplan-Meier plot - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Circle indicates a censored observation. Duration of response is the time from the date of first documentation of complete until the date of progression by ICR per REiNS criteria or death due to any cause in the absence of progression, or last evaluable MRI assessment for subjects that do not progress. For subjects that progress after two or more consecutive missed MRI assessments, the subject is censored at the time of the latest evaluable MRI assessment prior to the missed visits.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

ICR = Independent Central Review; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

Program: f_pfs.sas

Date of output generation: 15APR2026:13:41:42

5.4 Endpunkt: GIC-pNF

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 16: Disposition and compliance with GIC-pNF parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 2 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
Cycle 3 Day 1	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	12/13	(92.3)
	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)

[a] Nobs Number of subjects with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

Baseline is the last non-missing value prior to administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments on or after the date of first dose of IP.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIC-pNF Global Impression of Change for PN-related pain

Program: t_gicpnf_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:10

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 16: Disposition and compliance with GIC-pNF parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 4 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)
Cycle 5 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)

[a] Nobs Number of subjects with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

Baseline is the last non-missing value prior to administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments on or after the date of first dose of IP.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIC-pNF Global Impression of Change for PN-related pain

Program: t_gicpnf_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:10

Study Code: D1346C00004

Page 3 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 16: Disposition and compliance with GIC-pNF parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 7 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	12/13	(92.3)
Cycle 9 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)

[a] Nobs Number of subjects with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

Baseline is the last non-missing value prior to administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments on or after the date of first dose of IP.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIC-pNF Global Impression of Change for PN-related pain

Program: t_gicpnf_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:10

Study Code: D1346C00004

Page 4 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 16: Disposition and compliance with GIC-pNF parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 11 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
Cycle 13 Day 1	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)
	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	12/13	(92.3)

[a] Nobs Number of subjects with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

Baseline is the last non-missing value prior to administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments on or after the date of first dose of IP.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIC-pNF Global Impression of Change for PN-related pain

Program: t_gicpnf_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:10

Study Code: D1346C00004

Page 5 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 16: Disposition and compliance with GIC-pNF parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 17 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)
Cycle 21 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)

[a] Nobs Number of subjects with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

Baseline is the last non-missing value prior to administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments on or after the date of first dose of IP.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIC-pNF Global Impression of Change for PN-related pain

Program: t_gicpnf_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:10

Study Code: D1346C00004

Page 6 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 16: Disposition and compliance with GIC-pNF parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 25 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)

[a] Nobs Number of subjects with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

Baseline is the last non-missing value prior to administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments on or after the date of first dose of IP.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIC-pNF Global Impression of Change for PN-related pain

Program: t_gicpnf_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:10

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 4

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 17: GIC-pNF parent-report questionnaire change in PN-related pain since last visit over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Timepoint	Change in PN-related pain since last visit	Age ≥ 1 to < 3 years
		N = 13 n (%)
Cycle 2 Day 1	1 = Much better	5 (41.7)
	2 = Moderately better	0
	3 = A little better	0
	4 = About the same	7 (58.3)
	5 = A little worse	0
	6 = Moderately worse	0
	7 = Much worse	0
Cycle 3 Day 1	1 = Much better	3 (23.1)
	2 = Moderately better	1 (7.7)
	3 = A little better	2 (15.4)
	4 = About the same	6 (46.2)
	5 = A little worse	1 (7.7)
	6 = Moderately worse	0
	7 = Much worse	0
Cycle 4 Day 1	1 = Much better	4 (30.8)
	2 = Moderately better	2 (15.4)
	3 = A little better	2 (15.4)
	4 = About the same	5 (38.5)
	5 = A little worse	0
	6 = Moderately worse	0
	7 = Much worse	0

n = Number of subjects per category; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIC-pNF Global Impression of Change for PN-related pain

Program: t_gicpnf_sum.sas

Date of output generation: 23APR2026:12:20:43

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 4

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 17: GIC-pNF parent-report questionnaire change in PN-related pain since last visit over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Timepoint	Change in PN-related pain since last visit	Age ≥ 1 to < 3 years
		N = 13 n (%)
Cycle 5 Day 1	1 = Much better	3 (23.1)
	2 = Moderately better	2 (15.4)
	3 = A little better	3 (23.1)
	4 = About the same	4 (30.8)
	5 = A little worse	0
	6 = Moderately worse	0
	7 = Much worse	1 (7.7)
Cycle 7 Day 1	1 = Much better	7 (58.3)
	2 = Moderately better	0
	3 = A little better	1 (8.3)
	4 = About the same	4 (33.3)
	5 = A little worse	0
	6 = Moderately worse	0
	7 = Much worse	0
Cycle 9 Day 1	1 = Much better	6 (46.2)
	2 = Moderately better	1 (7.7)
	3 = A little better	0
	4 = About the same	6 (46.2)
	5 = A little worse	0
	6 = Moderately worse	0
	7 = Much worse	0

n = Number of subjects per category; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIC-pNF Global Impression of Change for PN-related pain

Program: t_gicpnf_sum.sas

Date of output generation: 23APR2026:12:20:43

Study Code: D1346C00004

Page 3 of 4

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 17: GIC-pNF parent-report questionnaire change in PN-related pain since last visit over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Timepoint	Change in PN-related pain since last visit	Age ≥ 1 to < 3 years
		N = 13 n (%)
Cycle 11 Day 1	1 = Much better	4 (30.8)
	2 = Moderately better	1 (7.7)
	3 = A little better	2 (15.4)
	4 = About the same	4 (30.8)
	5 = A little worse	2 (15.4)
	6 = Moderately worse	0
	7 = Much worse	0
Cycle 13 Day 1	1 = Much better	5 (41.7)
	2 = Moderately better	2 (16.7)
	3 = A little better	0
	4 = About the same	5 (41.7)
	5 = A little worse	0
	6 = Moderately worse	0
	7 = Much worse	0
Cycle 17 Day 1	1 = Much better	9 (69.2)
	2 = Moderately better	0
	3 = A little better	1 (7.7)
	4 = About the same	3 (23.1)
	5 = A little worse	0
	6 = Moderately worse	0
	7 = Much worse	0

n = Number of subjects per category; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIC-pNF Global Impression of Change for PN-related pain

Program: t_gicpnf_sum.sas

Date of output generation: 23APR2026:12:20:43

Study Code: D1346C00004

Page 4 of 4

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 17: GIC-pNF parent-report questionnaire change in PN-related pain since last visit over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Timepoint	Change in PN-related pain since last visit	Age ≥ 1 to < 3 years
		N = 13 n (%)
Cycle 21 Day 1	1 = Much better	6 (46.2)
	2 = Moderately better	2 (15.4)
	3 = A little better	1 (7.7)
	4 = About the same	4 (30.8)
	5 = A little worse	0
	6 = Moderately worse	0
	7 = Much worse	0
Cycle 25 Day 1	1 = Much better	7 (53.8)
	2 = Moderately better	1 (7.7)
	3 = A little better	0
	4 = About the same	4 (30.8)
	5 = A little worse	1 (7.7)
	6 = Moderately worse	0
	7 = Much worse	0

n = Number of subjects per category; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIC-pNF Global Impression of Change for PN-related pain

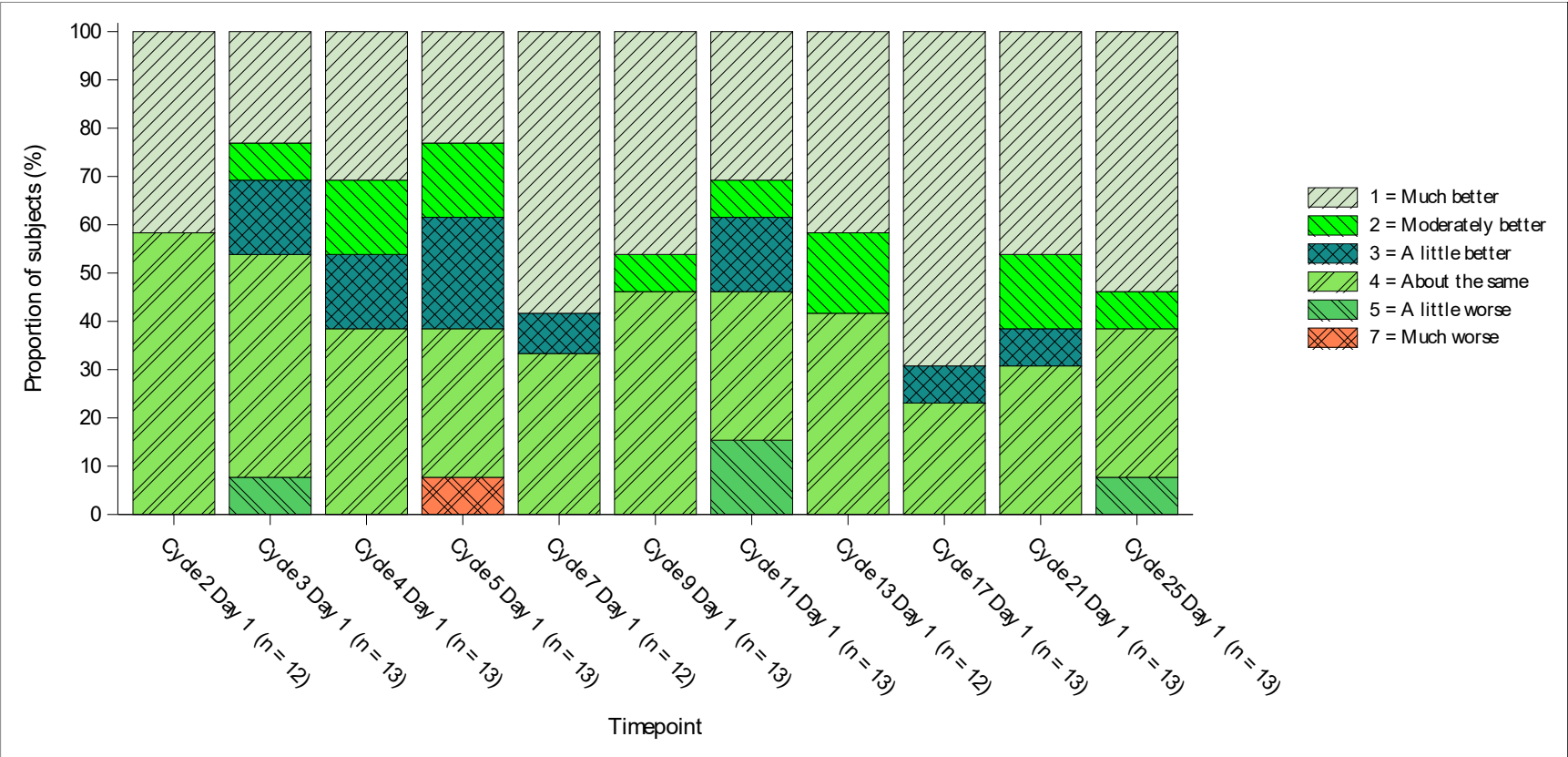
Program: t_gicpnf_sum.sas

Date of output generation: 23APR2026:12:20:43

Study Code: D1346C00004
DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 8: GIC-pNF parent-report questionnaire change in PN-related pain since last visit over time, bar chart for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)



GIC-pNF = Global Impression of Change for PN-related pain; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category.

Program: f_gicpnf.sas

Date of output generation: 23APR2026:12:34:58

5.5 Endpunkt: GIS-pNF

Study Code: D1346C00004
DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Page 1 of 6

Table 18: Disposition and compliance with GIS-pNF for pain symptoms parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Baseline	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
Cycle 2 Day 1	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)
	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	12/13	(92.3)

[a] Nobs Number of subjects with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of IP. Percentages are based on Nobs.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIS-pNF Global Impression of Severity for PN-related pain

Program: t_gispnf_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:29

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 18: Disposition and compliance with GIS-pNF for pain symptoms parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 3 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
Cycle 4 Day 1	Questionnaire completed	13/13	(100)
	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)

[a] Nobs Number of subjects with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of IP. Percentages are based on Nobs.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIS-pNF Global Impression of Severity for PN-related pain

Program: t_gispnf_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:29

Study Code: D1346C00004

Page 3 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 18: Disposition and compliance with GIS-pNF for pain symptoms parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 5 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)
Cycle 7 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	12/13	(92.3)

[a] Nobs Number of subjects with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of IP. Percentages are based on Nobs.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIS-pNF Global Impression of Severity for PN-related pain

Program: t_gispnf_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:29

Study Code: D1346C00004

Page 4 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 18: Disposition and compliance with GIS-pNF for pain symptoms parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 9 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)
Cycle 11 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)

[a] Nobs Number of subjects with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of IP. Percentages are based on Nobs.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIS-pNF Global Impression of Severity for PN-related pain

Program: t_gispnf_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:29

Study Code: D1346C00004

Page 5 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 18: Disposition and compliance with GIS-pNF for pain symptoms parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 13 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
Cycle 17 Day 1	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	12/13	(92.3)
	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)

[a] Nobs Number of subjects with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of IP. Percentages are based on Nobs.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIS-pNF Global Impression of Severity for PN-related pain

Program: t_gispnf_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:29

Study Code: D1346C00004

Page 6 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 18: Disposition and compliance with GIS-pNF for pain symptoms parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 21 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
Cycle 25 Day 1	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)
	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	Questionnaire completed	13/13	(100)

[a] Nobs Number of subjects with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of IP. Percentages are based on Nobs.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

GIS-pNF Global Impression of Severity for PN-related pain

Program: t_gispnf_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:29

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 19: GIS-pNF for pain symptoms parent-report questionnaire over time, domain score and change from baseline, for the study population ≥ 1 to < 3 years
(Safety analysis set)

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	13	0.46	0.776	0	0	0	1.00	2.0								
Cycle 2 Day 1	12	0.42	0.669	0	0	0	1.00	2.0	12	-0.08	1.165	-2.0	-0.50	0	0.50	2.0
Cycle 3 Day 1	13	0.31	0.630	0	0	0	0	2.0	13	-0.15	0.987	-2.0	-1.00	0	0	2.0
Cycle 4 Day 1	13	0.31	0.630	0	0	0	0	2.0	13	-0.15	0.987	-2.0	-1.00	0	0	2.0
Cycle 5 Day 1	13	0.31	0.855	0	0	0	0	3.0	13	-0.15	1.281	-2.0	-1.00	0	0	3.0
Cycle 7 Day 1	12	0.33	0.651	0	0	0	0.50	2.0	12	-0.17	1.193	-2.0	-1.00	0	0.50	2.0
Cycle 9 Day 1	13	0.08	0.277	0	0	0	0	1.0	13	-0.38	0.650	-2.0	-1.00	0	0	0
Cycle 11 Day 1	13	0.38	0.768	0	0	0	0	2.0	13	-0.08	0.862	-2.0	0	0	0	2.0
Cycle 13 Day 1	12	0	0.000	0	0	0	0	0	12	-0.50	0.798	-2.0	-1.00	0	0	0
Cycle 17 Day 1	13	0	0.000	0	0	0	0	0	13	-0.46	0.776	-2.0	-1.00	0	0	0
Cycle 21 Day 1	13	0.15	0.376	0	0	0	0	1.0	13	-0.31	0.855	-2.0	0	0	0	1.0
Cycle 25 Day 1	13	0	0.000	0	0	0	0	0	13	-0.46	0.776	-2.0	-1.00	0	0	0

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of selumetinib.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of selumetinib.

A higher score is worse. A negative change from baseline indicates an improvement. 0 is the lowest score (none) and 3 is the maximum score (severe).

GIS-pNF = Global Impression of Severity for PN-related pain; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

n = Number of subjects included in analysis; Q1 = First quartile; Q3 = Third quartile; SD = Standard deviation.

Program: t_gispnf_chg.sas

Date of output generation: 23APR2026:12:11:05

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 20: GIS-pNF for pain symptoms parent-report severity of PN-related pain over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Timepoint	Severity of PN-related pain	Age ≥ 1 to < 3 years (N=13) n (%)
		n (%)
Baseline	0 = None	9 (69.2)
	1 = Mild	2 (15.4)
	2 = Moderate	2 (15.4)
	3 = Severe	0
Cycle 2 Day 1	0 = None	8 (66.7)
	1 = Mild	3 (25.0)
	2 = Moderate	1 (8.3)
	3 = Severe	0
Cycle 3 Day 1	0 = None	10 (76.9)
	1 = Mild	2 (15.4)
	2 = Moderate	1 (7.7)
	3 = Severe	0
Cycle 4 Day 1	0 = None	10 (76.9)
	1 = Mild	2 (15.4)
	2 = Moderate	1 (7.7)
	3 = Severe	0

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of selumetinib.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of selumetinib. Percentages are based on Nobs.

GIS-pNF = Global Impression of Severity for PN-related pain; Nobs = Number of subjects per specified age category with a timepoint value;

N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n Number of subjects per category.

Program: t_gispnf.sas

Date of output generation: 30APR2026:17:37:41

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 20: GIS-pNF for pain symptoms parent-report severity of PN-related pain over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Timepoint	Severity of PN-related pain	Age ≥ 1 to < 3 years (N=13) n (%)
		n (%)
Cycle 5 Day 1	0 = None	11 (84.6)
	1 = Mild	1 (7.7)
	2 = Moderate	0
	3 = Severe	1 (7.7)
Cycle 7 Day 1	0 = None	9 (75.0)
	1 = Mild	2 (16.7)
	2 = Moderate	1 (8.3)
	3 = Severe	0
Cycle 9 Day 1	0 = None	12 (92.3)
	1 = Mild	1 (7.7)
	2 = Moderate	0
	3 = Severe	0
Cycle 11 Day 1	0 = None	10 (76.9)
	1 = Mild	1 (7.7)
	2 = Moderate	2 (15.4)
	3 = Severe	0

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of selumetinib.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of selumetinib. Percentages are based on Nobs.

GIS-pNF = Global Impression of Severity for PN-related pain; Nobs = Number of subjects per specified age category with a timepoint value;

N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n Number of subjects per category.

Program: t_gispnf.sas

Date of output generation: 30APR2026:17:37:41

Study Code: D1346C00004

Page 3 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 20: GIS-pNF for pain symptoms parent-report severity of PN-related pain over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Timepoint	Severity of PN-related pain	Age ≥ 1 to < 3 years (N=13) n (%)
		n (%)
Cycle 13 Day 1	0 = None	12 (100)
	1 = Mild	0
	2 = Moderate	0
	3 = Severe	0
Cycle 17 Day 1	0 = None	13 (100)
	1 = Mild	0
	2 = Moderate	0
	3 = Severe	0
Cycle 21 Day 1	0 = None	11 (84.6)
	1 = Mild	2 (15.4)
	2 = Moderate	0
	3 = Severe	0
Cycle 25 Day 1	0 = None	13 (100)
	1 = Mild	0
	2 = Moderate	0
	3 = Severe	0

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of selumetinib.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of selumetinib. Percentages are based on Nobs.

GIS-pNF = Global Impression of Severity for PN-related pain; Nobs = Number of subjects per specified age category with a timepoint value;

N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n Number of subjects per category.

Program: t_gispnf.sas

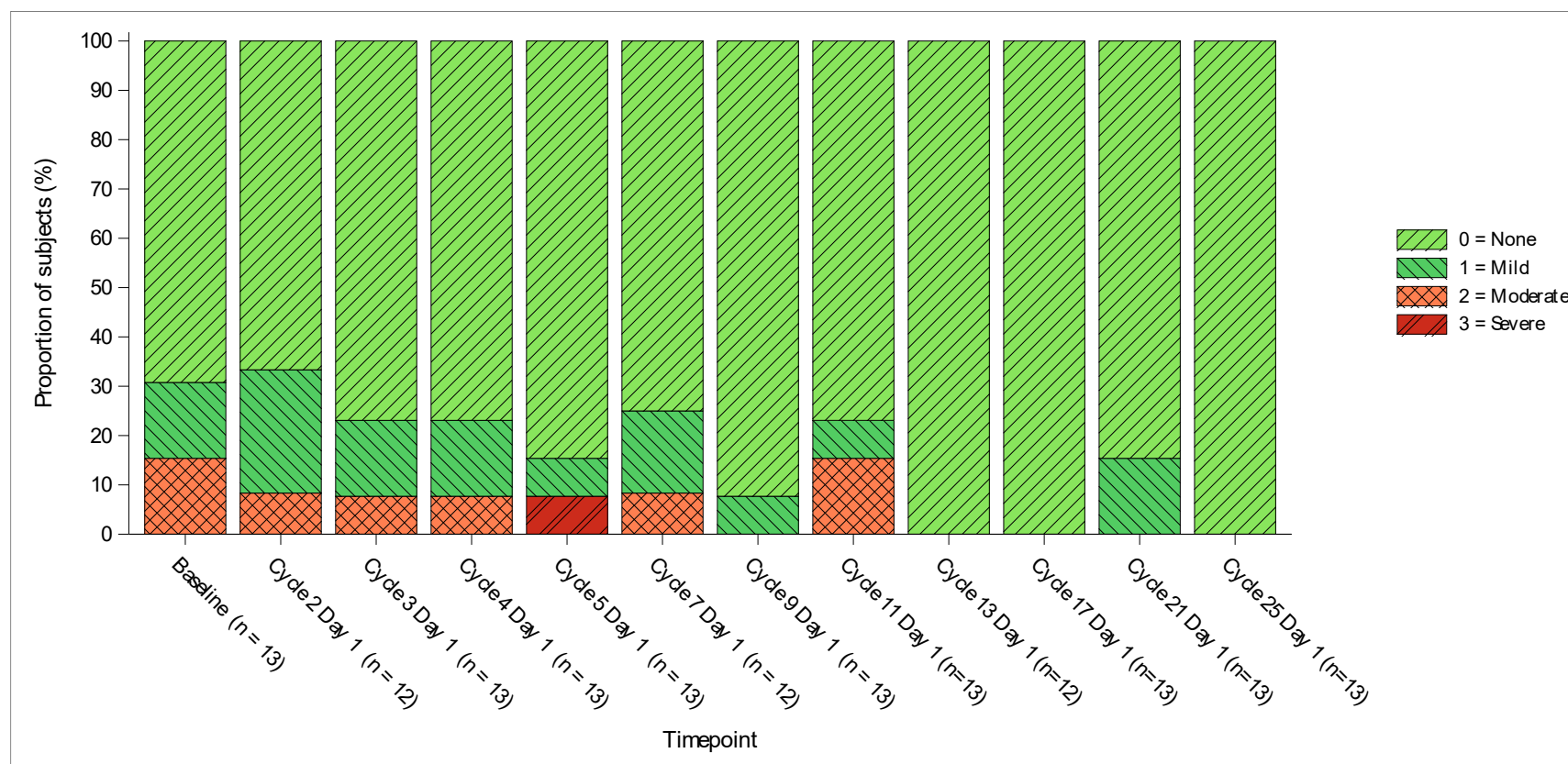
Date of output generation: 30APR2026:17:37:41

Study Code: D1346C00004
DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Page 1 of 1

Figure 9: GIS-pNF for pain symptoms parent-report severity of PN-related pain over time, bar chart for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)



Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of selumetinib.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of selumetinib.

GIS-pNF = Global Impression of Severity for PN-related pain;

N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category.

Program: f_gispnf.sas

Date of output generation: 23APR2026:12:33:40

6 Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

6.1 Endpunkt: PedsQL

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 21: Disposition and compliance with PedsQL parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Baseline	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	All items completed	11/13	(84.6)
	Meeting minimum requirements for scoring [c]	13/13	(100)
	At least one item completed	13/13	(100)
Cycle 2 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	All items completed	12/13	(92.3)
	Meeting minimum requirements for scoring [c]	12/13	(92.3)
	At least one item completed	12/13	(92.3)

[a] Nobs Number of subject with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

[c] Meets minimum requirements for calculation of one subscale score ($\geq 50\%$ questions in one scale is complete).

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of IP.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

PedsQL = Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsql_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:20

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 21: Disposition and compliance with PedsQL parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 3 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	All items completed	11/13	(84.6)
	Meeting minimum requirements for scoring [c]	13/13	(100)
Cycle 4 Day 1	At least one item completed	13/13	(100)
	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	All items completed	8/13	(61.5)
	Meeting minimum requirements for scoring [c]	12/13	(92.3)
	At least one item completed	12/13	(92.3)

[a] Nobs Number of subject with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

[c] Meets minimum requirements for calculation of one subscale score ($\geq 50\%$ questions in one scale is complete).

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of IP.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

PedsQL = Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsql_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:20

Study Code: D1346C00004

Page 3 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 21: Disposition and compliance with PedsQL parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 5 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	All items completed	9/13	(69.2)
	Meeting minimum requirements for scoring [c]	13/13	(100)
Cycle 7 Day 1	At least one item completed	13/13	(100)
	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	All items completed	8/13	(61.5)
	Meeting minimum requirements for scoring [c]	12/13	(92.3)
	At least one item completed	12/13	(92.3)

[a] Nobs Number of subject with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

[c] Meets minimum requirements for calculation of one subscale score ($\geq 50\%$ questions in one scale is complete).

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of IP.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

PedsQL = Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq_l_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:20

Study Code: D1346C00004

Page 4 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 21: Disposition and compliance with PedsQL parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 9 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	All items completed	10/13	(76.9)
	Meeting minimum requirements for scoring [c]	13/13	(100)
Cycle 11 Day 1	At least one item completed	13/13	(100)
	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	All items completed	9/13	(69.2)
	Meeting minimum requirements for scoring [c]	13/13	(100)
	At least one item completed	13/13	(100)

[a] Nobs Number of subject with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

[c] Meets minimum requirements for calculation of one subscale score ($\geq 50\%$ questions in one scale is complete).

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of IP.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

PedsQL = Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq_l_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:20

Study Code: D1346C00004

Page 5 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 21: Disposition and compliance with PedsQL parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 13 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	All items completed	9/13	(69.2)
	Meeting minimum requirements for scoring [c]	12/13	(92.3)
Cycle 17 Day 1	At least one item completed	12/13	(92.3)
	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	All items completed	10/13	(76.9)
	Meeting minimum requirements for scoring [c]	13/13	(100)
	At least one item completed	13/13	(100)

[a] Nobs Number of subject with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

[c] Meets minimum requirements for calculation of one subscale score ($\geq 50\%$ questions in one scale is complete).

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of IP.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

PedsQL = Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:20

Study Code: D1346C00004

Page 6 of 6

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 21: Disposition and compliance with PedsQL parent-report questionnaire over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 1 to < 3 years N = 13	
Timepoint		n/Nobs	(%)
Cycle 21 Day 1	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	All items completed	9/13	(69.2)
	Meeting minimum requirements for scoring [c]	13/13	(100)
Cycle 25 Day 1	At least one item completed	13/13	(100)
	Disposition [a]		
	Expected forms	13/13	(100)
	Not expected due to disease progression	0/13	(0)
	Not expected due to death	0/13	(0)
	Not expected due to other reasons	0/13	(0)
	Compliance [b]		
	All items completed	11/13	(84.6)
	Meeting minimum requirements for scoring [c]	13/13	(100)
	At least one item completed	13/13	(100)

[a] Nobs Number of subject with a timepoint value and specified age category.

[b] Nobs Number of subjects with expected forms with a timepoint value.

[c] Meets minimum requirements for calculation of one subscale score ($\geq 50\%$ questions in one scale is complete).

Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP.

Post-baseline assessments include assessments after the date of first dose of IP.

Percentages are based on Nobs. IP = Investigational product; n = Number of subjects in the analysis; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

PedsQL = Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq_l_compl.sas

Date of output generation: 22APR2026:18:49:20

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 11

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 22: PedsQL subscale scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL 3.0 Infant Scales: Physical Functioning

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	6	85.65	10.156	69.4	80.56	87.50	88.89	100								
Cycle 2 Day 1	5	73.89	14.907	55.6	61.11	77.78	86.11	88.9	4	-2.78	12.001	-19.4	-11.11	0	5.56	8.3
Cycle 3 Day 1	5	92.78	5.415	86.1	88.89	94.44	94.44	100	4	6.25	9.983	-2.8	-1.39	4.17	13.89	19.4
Cycle 4 Day 1	3	88.89	11.111	77.8	77.78	88.89	100	100	3	2.78	15.466	-11.1	-11.11	0	19.44	19.4
Cycle 5 Day 1	3	91.67	12.108	77.8	77.78	97.22	100	100	3	5.56	20.031	-11.1	-11.11	0	27.78	27.8
Cycle 7 Day 1	2	94.44	7.857	88.9	88.89	94.44	100	100	2	9.72	13.749	0	0	9.72	19.44	19.4
Cycle 9 Day 1	4	88.89	8.784	80.6	81.94	87.50	95.83	100	3	1.85	8.486	-5.6	-5.56	0	11.11	11.1
Cycle 11 Day 1	3	82.41	16.744	66.7	66.67	80.56	100	100	3	-3.70	4.243	-8.3	-8.33	-2.78	0	0

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile;

Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_subsc_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:25:39

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 11

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 22: PedsQL subscale scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL 3.0 Infant Scales: Physical Symptoms

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	6	86.67	14.113	62.5	80.00	90.00	97.50	100								
Cycle 2 Day 1	5	74.00	12.575	55.0	67.50	80.00	82.50	85.0	4	-6.25	10.508	-17.5	-15.00	-6.25	2.50	5.0
Cycle 3 Day 1	5	87.00	11.096	70.0	85.00	87.50	92.50	100	4	1.88	7.181	-7.5	-3.75	3.75	7.50	7.5
Cycle 4 Day 1	3	84.17	11.815	75.0	75.00	80.00	97.50	97.5	3	-1.67	13.769	-15.0	-15.00	-2.50	12.50	12.5
Cycle 5 Day 1	3	85.00	10.897	77.5	77.50	80.00	97.50	97.5	3	-0.83	17.559	-17.5	-17.50	-2.50	17.50	17.5
Cycle 7 Day 1	2	96.25	1.768	95.0	95.00	96.25	97.50	97.5	2	15.00	24.749	-2.5	-2.50	15.00	32.50	32.5
Cycle 9 Day 1	4	91.25	7.217	85.0	85.00	91.25	97.50	97.5	3	7.50	24.109	-10.0	-10.00	-2.50	35.00	35.0
Cycle 11 Day 1	3	90.83	9.465	80.0	80.00	95.00	97.50	97.5	3	5.00	24.622	-15.0	-15.00	-2.50	32.50	32.5

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile;

Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_subsc_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:25:39

Study Code: D1346C00004

Page 3 of 11

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 22: PedsQL subscale scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL 3.0 Infant Scales: Emotional Functioning

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	6	75.00	14.434	58.3	60.42	77.08	79.17	97.9								
Cycle 2 Day 1	5	67.92	24.367	29.2	62.50	75.00	79.17	93.8	4	4.69	15.059	-14.6	-7.29	8.33	16.67	16.7
Cycle 3 Day 1	5	84.17	12.724	70.8	72.92	83.33	93.75	100	4	9.38	14.079	-6.3	-2.08	9.38	20.83	25.0
Cycle 4 Day 1	3	87.50	11.024	79.2	79.17	83.33	100	100	3	9.03	13.872	0	0	2.08	25.00	25.0
Cycle 5 Day 1	3	90.97	12.207	77.1	77.08	95.83	100	100	3	12.50	21.751	-2.1	-2.08	2.08	37.50	37.5
Cycle 7 Day 1	2	97.92	2.946	95.8	95.83	97.92	100	100	2	19.79	25.043	2.1	2.08	19.79	37.50	37.5
Cycle 9 Day 1	4	77.60	21.742	47.9	63.54	81.25	91.67	100	3	9.03	13.872	0	0	2.08	25.00	25.0
Cycle 11 Day 1	3	88.89	9.845	81.3	81.25	85.42	100	100	3	10.42	14.434	2.1	2.08	2.08	27.08	27.1

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile;

Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_subsc_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:25:39

Study Code: D1346C00004

Page 4 of 11

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 22: PedsQL subscale scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL 3.0 Infant Scales: Social Functioning

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	6	88.33	23.805	40.0	95.00	97.50	100	100								
Cycle 2 Day 1	5	85.00	18.708	55.0	80.00	90.00	100	100	4	10.00	33.912	-15.0	-10.00	-2.50	30.00	60.0
Cycle 3 Day 1	5	99.00	2.236	95.0	100	100	100	100	4	15.00	30.000	0	0	0	30.00	60.0
Cycle 4 Day 1	3	100	0.000	100	100	100	100	100	3	1.67	2.887	0	0	0	5.00	5.0
Cycle 5 Day 1	3	98.33	2.887	95.0	95.00	100	100	100	3	0	5.000	-5.0	-5.00	0	5.00	5.0
Cycle 7 Day 1	2	100	0.000	100	100	100	100	100	2	2.50	3.536	0	0	2.50	5.00	5.0
Cycle 9 Day 1	4	98.75	2.500	95.0	97.50	100	100	100	3	1.67	2.887	0	0	0	5.00	5.0
Cycle 11 Day 1	3	100	0.000	100	100	100	100	100	3	1.67	2.887	0	0	0	5.00	5.0

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile;

Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_subsc_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:25:40

Study Code: D1346C00004

Page 5 of 11

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 22: PedsQL subscale scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL 3.0 Infant Scales: Cognitive Functioning

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	6	74.54	27.634	30.6	61.11	77.78	100	100								
Cycle 2 Day 1	5	68.33	6.972	58.3	66.67	66.67	75.00	75.0	4	6.94	23.185	-16.7	-11.11	4.17	25.00	36.1
Cycle 3 Day 1	5	85.56	14.620	69.4	72.22	86.11	100	100	4	18.06	19.043	0	2.78	15.28	33.33	41.7
Cycle 4 Day 1	3	72.22	24.689	52.8	52.78	63.89	100	100	3	-2.78	4.811	-8.3	-8.33	0	0	0
Cycle 5 Day 1	3	89.81	17.641	69.4	69.44	100	100	100	3	14.81	21.033	0	0	5.56	38.89	38.9
Cycle 7 Day 1	2	98.61	1.964	97.2	97.22	98.61	100	100	2	18.06	25.534	0	0	18.06	36.11	36.1
Cycle 9 Day 1	4	87.50	17.048	63.9	75.00	93.06	100	100	3	8.33	14.434	0	0	0	25.00	25.0
Cycle 11 Day 1	3	82.41	16.744	66.7	66.67	80.56	100	100	3	7.41	10.516	0	0	2.78	19.44	19.4

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile;

Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_subsc_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:25:40

Study Code: D1346C00004

Page 6 of 11

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 22: PedsQL subscale scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL 3.0 Infant Scales: Total PedsQL 3.0 Infant Scales

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	6	81.11	12.664	66.1	67.22	83.33	87.22	99.4								
Cycle 2 Day 1	5	72.44	13.492	50.6	70.56	75.56	79.44	86.1	4	1.81	15.604	-16.7	-10.56	2.50	14.17	18.9
Cycle 3 Day 1	5	88.44	7.354	81.1	83.33	87.78	90.00	100	4	9.44	12.472	-2.8	-1.11	8.89	20.00	22.8
Cycle 4 Day 1	3	85.37	12.189	78.3	78.33	78.33	99.44	99.4	3	2.22	9.095	-5.6	-5.56	0	12.22	12.2
Cycle 5 Day 1	3	90.37	11.254	77.8	77.78	93.89	99.44	99.4	3	7.22	18.062	-6.1	-6.11	0	27.78	27.8
Cycle 7 Day 1	2	97.22	3.143	95.0	95.00	97.22	99.44	99.4	2	14.44	20.428	0	0	14.44	28.89	28.9
Cycle 9 Day 1	4	87.22	8.935	80.6	80.56	84.44	93.89	99.4	3	6.30	13.893	-3.3	-3.33	0	22.22	22.2
Cycle 11 Day 1	3	87.96	10.189	80.0	80.00	84.44	99.44	99.4	3	4.81	11.868	-3.9	-3.89	0	18.33	18.3

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile;

Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_subsc_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:25:40

Study Code: D1346C00004

Page 7 of 11

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 22: PedsQL subscale scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL 4.0 Generic Core Scales: Physical Functioning

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	7	88.84	13.842	65.6	78.13	96.88	100	100								
Cycle 2 Day 1	7	82.59	21.107	43.8	68.75	96.88	96.88	100	6	-9.90	13.465	-31.3	-21.88	-3.13	-3.13	3.1
Cycle 3 Day 1	8	85.16	18.355	53.1	70.31	93.75	100	100	6	-9.90	12.250	-31.3	-12.50	-9.38	0	3.1
Cycle 4 Day 1	9	79.17	16.536	59.4	62.50	78.13	96.88	100	7	-12.50	14.434	-37.5	-21.88	-9.38	0	3.1
Cycle 5 Day 1	10	79.38	20.529	40.6	75.00	84.38	93.75	100	7	-12.95	21.532	-59.4	-18.75	-3.13	-3.13	3.1
Cycle 7 Day 1	10	87.81	15.412	56.3	84.38	92.19	100	100	7	-3.13	17.399	-34.4	-9.38	0	6.25	21.9
Cycle 9 Day 1	9	81.94	19.874	37.5	81.25	84.38	96.88	100	6	-10.94	26.052	-62.5	-12.50	0	3.13	6.3
Cycle 11 Day 1	10	84.69	17.766	46.9	75.00	89.06	100	100	7	-4.02	24.521	-53.1	-15.63	3.13	12.50	21.9
Cycle 13 Day 1	12	88.54	11.015	68.8	79.69	90.63	100	100	7	-1.79	13.604	-21.9	-12.50	0	3.13	21.9
Cycle 17 Day 1	13	88.22	10.837	65.6	81.25	87.50	100	100	7	1.79	13.842	-21.9	-6.25	3.13	12.50	21.9
Cycle 21 Day 1	13	87.50	10.597	71.9	78.13	84.38	100	100	7	0.89	14.402	-18.8	-15.63	3.13	12.50	21.9
Cycle 25 Day 1	13	88.70	11.868	62.5	81.25	93.75	96.88	100	7	2.23	14.626	-18.8	-6.25	-3.13	15.63	21.9

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_subsc_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:25:40

Study Code: D1346C00004

Page 8 of 11

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 22: PedsQL subscale scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL 4.0 Generic Core Scales: Emotional Functioning

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	7	74.29	24.905	45.0	45.00	85.00	95.00	100								
Cycle 2 Day 1	7	79.29	20.902	45.0	55.00	85.00	95.00	100	6	-0.83	30.564	-45.0	-10.00	-2.50	5.00	50.0
Cycle 3 Day 1	8	80.63	17.410	50.0	70.00	85.00	92.50	100	6	-1.67	27.508	-50.0	-5.00	2.50	5.00	35.0
Cycle 4 Day 1	9	74.44	21.858	35.0	65.00	80.00	85.00	100	7	-2.86	28.263	-50.0	-15.00	-10.00	15.00	40.0
Cycle 5 Day 1	10	79.00	25.582	35.0	50.00	92.50	100	100	7	0	32.016	-50.0	-20.00	0	15.00	55.0
Cycle 7 Day 1	10	82.00	19.889	45.0	65.00	87.50	100	100	7	5.00	28.577	-40.0	-10.00	5.00	15.00	55.0
Cycle 9 Day 1	9	82.78	17.697	55.0	70.00	85.00	100	100	6	5.83	32.003	-45.0	0	5.00	15.00	55.0
Cycle 11 Day 1	10	81.00	22.086	45.0	70.00	87.50	100	100	7	5.71	32.842	-55.0	0	5.00	20.00	55.0
Cycle 13 Day 1	12	86.67	17.364	45.0	75.00	95.00	100	100	7	9.29	25.728	-30.0	0	5.00	20.00	55.0
Cycle 17 Day 1	13	86.92	15.484	55.0	80.00	90.00	100	100	7	11.43	23.401	-20.0	-5.00	10.00	20.00	55.0
Cycle 21 Day 1	13	85.77	16.937	50.0	70.00	95.00	100	100	7	10.71	25.237	-30.0	5.00	5.00	20.00	55.0
Cycle 25 Day 1	13	85.77	14.839	50.0	80.00	90.00	100	100	7	9.29	20.500	-20.0	-5.00	5.00	20.00	45.0

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_subsc_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:25:40

Study Code: D1346C00004

Page 9 of 11

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 22: PedsQL subscale scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL 4.0 Generic Core Scales: Social Functioning

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	7	89.29	18.355	50.0	85.00	100	100	100								
Cycle 2 Day 1	7	85.71	25.728	30.0	80.00	100	100	100	6	-6.67	10.328	-20.0	-20.00	0	0	0
Cycle 3 Day 1	8	87.50	23.755	30.0	90.00	95.00	100	100	6	-6.67	8.165	-20.0	-10.00	-5.00	0	0
Cycle 4 Day 1	9	88.89	14.093	55.0	85.00	90.00	100	100	7	-2.86	6.986	-15.0	-10.00	0	0	5.0
Cycle 5 Day 1	10	89.00	18.379	45.0	85.00	100	100	100	7	-3.57	5.563	-15.0	-5.00	0	0	0
Cycle 7 Day 1	10	91.50	15.284	50.0	90.00	97.50	100	100	7	0.71	1.890	0	0	0	0	5.0
Cycle 9 Day 1	9	90.00	11.990	60.0	90.00	90.00	95.00	100	6	-0.83	6.646	-10.0	-5.00	0	0	10.0
Cycle 11 Day 1	10	94.00	9.369	75.0	90.00	100	100	100	7	3.57	10.690	-5.0	-5.00	0	10.00	25.0
Cycle 13 Day 1	12	91.25	13.838	60.0	85.00	100	100	100	7	0.71	8.381	-15.0	0	0	10.00	10.0
Cycle 17 Day 1	13	91.54	12.142	60.0	90.00	95.00	100	100	7	-1.43	6.268	-10.0	-5.00	0	0	10.0
Cycle 21 Day 1	13	90.77	11.875	70.0	80.00	100	100	100	7	1.43	13.138	-15.0	-10.00	0	10.00	25.0
Cycle 25 Day 1	13	90.00	10.801	75.0	80.00	90.00	100	100	7	0.71	13.048	-10.0	-10.00	0	10.00	25.0

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_subsc_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:25:40

Study Code: D1346C00004

Page 10 of 11

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 22: PedsQL subscale scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL 4.0 Generic Core Scales: School Functioning

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	5	75.00	21.246	50.0	58.33	75.00	91.67	100								
Cycle 2 Day 1	7	83.33	24.056	33.3	75.00	91.67	100	100	5	6.67	18.066	-16.7	0	8.33	8.33	33.3
Cycle 3 Day 1	6	77.78	26.701	33.3	58.33	87.50	100	100	4	-2.08	10.486	-16.7	-8.33	0	4.17	8.3
Cycle 4 Day 1	5	88.33	21.731	50.0	91.67	100	100	100	4	16.67	20.412	0	0	12.50	33.33	41.7
Cycle 5 Day 1	6	78.89	23.844	33.3	75.00	86.67	91.67	100	4	2.08	14.232	-16.7	-8.33	4.17	12.50	16.7
Cycle 7 Day 1	6	80.56	30.123	25.0	66.67	95.83	100	100	4	2.08	20.833	-25.0	-12.50	4.17	16.67	25.0
Cycle 9 Day 1	6	79.17	14.672	66.7	66.67	75.00	91.67	100	4	10.42	14.232	-8.3	0.00	12.50	20.83	25.0
Cycle 11 Day 1	6	83.33	13.944	66.7	75.00	79.17	100	100	4	16.67	18.002	0	4.17	12.50	29.17	41.7
Cycle 13 Day 1	9	82.41	14.699	58.3	75.00	83.33	91.67	100	4	12.50	14.434	0	4.17	8.33	20.83	33.3
Cycle 17 Day 1	10	90.83	15.933	58.3	83.33	100	100	100	4	18.75	18.478	0	4.17	16.67	33.33	41.7
Cycle 21 Day 1	9	84.26	12.805	66.7	75.00	83.33	91.67	100	5	10.00	14.907	-8.3	0	8.33	25.00	25.0
Cycle 25 Day 1	11	87.58	10.311	75.0	75.00	91.67	100	100	5	13.33	12.638	0	0	16.67	25.00	25.0

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_subsc_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:25:40

Study Code: D1346C00004

Page 11 of 11

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 22: PedsQL subscale scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL 4.0 Generic Core Scales: Total PedsQL 4.0 Generic Core Scales

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	7	83.96	17.171	57.1	70.24	91.67	98.81	100								
Cycle 2 Day 1	7	82.73	21.604	39.3	69.57	94.05	96.43	98.8	6	-5.27	16.314	-30.4	-17.86	-0.60	2.38	15.5
Cycle 3 Day 1	8	83.80	18.561	46.4	72.82	92.86	96.92	98.8	6	-6.51	13.509	-30.6	-10.71	-3.67	3.57	6.0
Cycle 4 Day 1	9	80.97	14.930	59.5	66.67	81.94	95.83	100	7	-5.50	14.916	-33.3	-15.48	-1.79	8.33	8.3
Cycle 5 Day 1	10	82.07	18.458	41.7	66.67	87.50	96.43	97.6	7	-5.49	15.315	-33.7	-15.48	-2.38	5.95	13.1
Cycle 7 Day 1	10	86.55	15.115	52.4	76.39	92.26	98.81	100	7	0.06	15.047	-26.4	-5.95	2.38	8.33	22.6
Cycle 9 Day 1	9	83.86	15.177	56.9	80.95	86.90	93.06	100	6	-2.81	21.193	-43.1	-7.14	4.17	8.33	16.7
Cycle 11 Day 1	10	85.87	13.898	61.1	76.39	88.10	98.61	100	7	1.47	21.119	-38.9	-5.95	4.17	14.29	29.8
Cycle 13 Day 1	12	88.23	11.881	66.7	79.76	92.86	98.21	100	7	2.27	14.899	-20.2	-4.76	2.38	9.52	28.6
Cycle 17 Day 1	13	89.03	10.238	70.2	82.14	92.86	97.62	100	7	4.93	13.474	-15.3	-2.38	5.16	13.10	27.4
Cycle 21 Day 1	13	87.15	9.917	72.2	79.76	83.33	96.43	100	7	3.91	14.833	-16.7	-9.52	1.19	19.05	25.0
Cycle 25 Day 1	13	87.90	9.422	73.8	77.78	91.67	95.24	100	7	4.23	14.525	-17.4	-4.76	3.57	20.24	25.0

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_subsc_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:25:40

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 23: PedsQL physical, psychosocial, and total scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL Total Scale

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	13	82.64	14.711	57.1	70.24	83.89	97.62	100								
Cycle 2 Day 1	12	78.44	18.676	39.3	70.06	82.58	94.64	98.8	12	-2.80	15.873	-30.4	-17.26	-0.60	10.95	18.9
Cycle 3 Day 1	13	85.59	14.983	46.4	81.11	90.00	95.24	100	13	2.95	14.262	-30.6	-2.78	3.57	15.56	22.8
Cycle 4 Day 1	12	82.07	13.895	59.5	72.50	80.26	96.73	100	12	-1.86	13.258	-33.3	-6.25	-0.89	8.33	14.8
Cycle 5 Day 1	13	83.98	17.026	41.7	77.78	88.89	96.43	99.4	13	1.34	15.972	-33.7	-5.56	-0.40	13.10	27.8
Cycle 7 Day 1	12	88.33	14.321	52.4	81.65	92.86	99.13	100	12	5.79	15.509	-26.4	-2.54	3.27	19.33	28.9
Cycle 9 Day 1	13	84.90	13.271	56.9	80.56	86.90	93.06	100	13	2.25	17.073	-43.1	-3.33	2.38	8.33	25.8
Cycle 11 Day 1	13	86.36	12.768	61.1	77.38	84.44	98.61	100	13	3.71	18.337	-38.9	-3.89	0.99	14.29	32.8
Cycle 13 Day 1	12	88.23	11.881	66.7	79.76	92.86	98.21	100	12	4.30	13.083	-20.2	-3.97	2.98	12.18	28.6
Cycle 17 Day 1	13	89.03	10.238	70.2	82.14	92.86	97.62	100	13	6.38	13.594	-15.3	-1.79	5.16	14.84	27.4
Cycle 21 Day 1	13	87.15	9.917	72.2	79.76	83.33	96.43	100	13	4.51	13.900	-16.7	-6.11	0.56	14.44	29.2
Cycle 25 Day 1	13	87.90	9.422	73.8	77.78	91.67	95.24	100	13	5.26	13.998	-17.4	-1.19	3.57	11.67	30.4

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsql_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:26:09

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 23: PedsQL physical, psychosocial, and total scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL Physical Health Summary score

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	13	87.61	12.347	65.6	81.25	89.47	100	100								
Cycle 2 Day 1	12	78.99	17.895	43.8	69.90	79.61	96.88	100	12	-7.59	13.766	-31.3	-20.15	-3.13	2.22	12.7
Cycle 3 Day 1	13	86.92	14.907	53.1	78.95	89.47	100	100	13	-0.70	12.982	-31.3	-6.25	0	8.22	15.8
Cycle 4 Day 1	12	80.98	15.181	59.4	67.19	80.10	97.78	100	12	-6.81	14.891	-37.5	-15.95	-5.67	1.56	15.8
Cycle 5 Day 1	13	81.40	18.692	40.6	77.63	87.50	93.75	100	13	-6.21	18.990	-59.4	-8.22	-3.13	1.97	22.4
Cycle 7 Day 1	12	89.08	14.318	56.3	85.94	92.93	100	100	12	1.84	16.185	-34.4	-7.24	1.56	12.01	26.3
Cycle 9 Day 1	13	84.46	16.975	37.5	84.21	87.50	96.88	100	13	-3.15	20.039	-62.5	-5.10	0	6.25	23.7
Cycle 11 Day 1	13	85.18	15.976	46.9	78.13	84.38	100	100	13	-2.43	19.346	-53.1	-11.84	0	12.50	21.9
Cycle 13 Day 1	12	88.54	11.015	68.8	79.69	90.63	100	100	12	0.75	11.634	-21.9	-4.11	0	6.17	21.9
Cycle 17 Day 1	13	88.22	10.837	65.6	81.25	87.50	100	100	13	0.61	13.321	-23.8	-6.25	1.97	9.54	21.9
Cycle 21 Day 1	13	87.50	10.597	71.9	78.13	84.38	100	100	13	-0.11	11.728	-18.8	-9.21	0	6.09	21.9
Cycle 25 Day 1	13	88.70	11.868	62.5	81.25	93.75	96.88	100	13	1.09	12.799	-20.7	-6.25	0	11.35	21.9

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:26:10

Study Code: D1346C00004

Page 3 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 23: PedsQL physical, psychosocial, and total scores over time and change from baseline for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

PedsQL Psychosocial Health Summary Score

Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)																
Timepoint	Domain score								Change from Baseline							
	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Baseline	13	79.19	17.198	51.9	65.38	81.73	96.15	100								
Cycle 2 Day 1	12	78.03	19.759	36.5	70.10	81.73	93.27	100	12	0.50	18.432	-30.0	-15.38	0	12.02	31.7
Cycle 3 Day 1	13	84.70	15.473	42.3	78.85	87.50	92.31	100	13	5.52	16.192	-30.0	-0.96	3.85	16.35	33.7
Cycle 4 Day 1	12	82.63	14.695	57.7	72.98	84.52	95.29	100	12	1.33	14.180	-30.0	-4.33	0.48	10.58	25.0
Cycle 5 Day 1	13	85.40	18.431	38.5	80.00	90.00	98.08	100	13	6.21	16.660	-20.0	0	1.35	16.35	36.2
Cycle 7 Day 1	12	87.82	15.338	50.0	84.23	92.12	99.04	100	12	8.53	15.849	-20.0	-0.48	3.37	19.71	36.2
Cycle 9 Day 1	13	85.28	11.887	61.5	77.88	87.50	94.23	100	13	6.09	15.654	-27.5	-0.96	3.85	11.54	36.2
Cycle 11 Day 1	13	87.04	12.737	62.5	78.85	86.54	98.08	100	13	7.86	18.881	-27.5	0	1.92	20.19	46.2
Cycle 13 Day 1	12	88.17	13.696	61.5	78.85	95.58	98.08	100	12	6.88	14.741	-19.2	-1.73	5.77	13.94	32.7
Cycle 17 Day 1	13	89.64	11.234	65.4	80.77	92.50	98.08	100	13	10.46	15.432	-10.0	0	8.08	18.27	42.3
Cycle 21 Day 1	13	86.78	11.827	62.5	80.77	88.46	96.15	100	13	7.59	16.530	-15.0	-4.81	1.92	21.15	42.3
Cycle 25 Day 1	13	87.37	11.429	62.5	78.85	90.38	98.08	100	13	8.19	16.998	-16.7	-2.50	1.92	23.08	44.2

Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A higher score is better and a positive change from baseline indicates an improvement.

IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: t_pedsq1_sum.sas

Date of output generation: 16APR2026:21:26:10

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 24: Change from baseline for PedsQL physical, psychosocial, and total scores for the study population ≥ 1 to < 3 years, MMRM (Safety analysis set)

PedsQL Total Scale

Timepoint	n	LS mean estimate	SE	95% CI	p-value
Cycle 2 Day 1	12	-2.79	3.54	-9.99, 4.40	0.4354
Cycle 3 Day 1	13	2.90	3.48	-4.19, 10.00	0.4104
Cycle 4 Day 1	12	-0.10	3.51	-7.25, 7.05	0.9769
Cycle 5 Day 1	13	1.30	3.48	-5.79, 8.39	0.7111
Cycle 7 Day 1	12	5.20	3.51	-1.94, 12.35	0.1480
Cycle 9 Day 1	13	2.18	3.48	-4.91, 9.28	0.5352
Cycle 11 Day 1	13	3.63	3.48	-3.46, 10.72	0.3051
Cycle 13 Day 1	12	6.06	3.51	-1.09, 13.21	0.0942
Cycle 17 Day 1	13	6.32	3.48	-0.77, 13.41	0.0789
Cycle 21 Day 1	13	4.44	3.48	-2.65, 11.53	0.2115
Cycle 25 Day 1	13	5.19	3.48	-1.90, 12.28	0.1459

Analysis performed using a restricted maximum likelihood based mixed model repeated measures (MMRM) analysis.

Response variable is change from baseline to each post-baseline visit. Model includes terms for scheduled visit, baseline PedsQL score, and baseline-by-scheduled visit interaction. visit interaction, and baseline-by-scheduled visit interaction.

Only subjects with non-missing covariates are included. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of first dose of IP.

The p-value reflects the 2-sided test of mean changes from baseline to each scheduled visit. Only data prior to the first timepoint where a visit has less than 10 subjects are included.

Post-baseline assessments include assessments on or after the date of first dose of IP.

CI=Confidence interval; IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory; SE=Standard Error.

Program: t_pedsql_mmrn.sas

Date of output generation: 21APR2026:18:08:29

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 24: Change from baseline for PedsQL physical, psychosocial, and total scores for the study population ≥ 1 to < 3 years, MMRM (Safety analysis set)

PedsQL Physical Health Summary score

Timepoint	n	LS mean estimate	SE	95% CI	p-value
Cycle 2 Day 1	12	-7.34	3.86	-15.11, 0.44	0.0638
Cycle 3 Day 1	13	-0.67	3.78	-8.30, 6.96	0.8611
Cycle 4 Day 1	12	-6.09	3.83	-13.80, 1.63	0.1191
Cycle 5 Day 1	13	-6.16	3.78	-13.79, 1.47	0.1107
Cycle 7 Day 1	12	1.38	3.83	-6.34, 9.09	0.7210
Cycle 9 Day 1	13	-3.07	3.78	-10.70, 4.56	0.4216
Cycle 11 Day 1	13	-2.35	3.78	-9.98, 5.28	0.5383
Cycle 13 Day 1	12	1.50	3.83	-6.22, 9.21	0.6978
Cycle 17 Day 1	13	0.67	3.78	-6.96, 8.30	0.8601
Cycle 21 Day 1	13	-0.06	3.78	-7.69, 7.57	0.9873
Cycle 25 Day 1	13	1.14	3.78	-6.49, 8.77	0.7646

Analysis performed using a restricted maximum likelihood based mixed model repeated measures (MMRM) analysis.

Response variable is change from baseline to each post-baseline visit. Model includes terms for scheduled visit, baseline PedsQL score, and baseline-by-scheduled visit interaction. visit interaction, and baseline-by-scheduled visit interaction.

Only subjects with non-missing covariates are included. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of first dose of IP.

The p-value reflects the 2-sided test of mean changes from baseline to each scheduled visit. Only data prior to the first timepoint where a visit has less than 10 subjects are included.

Post-baseline assessments include assessments on or after the date of first dose of IP.

CI=Confidence interval; IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory; SE=Standard Error.

Program: t_pedsql_mmrn.sas

Date of output generation: 21APR2026:18:08:29

Study Code: D1346C00004

Page 3 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 24: Change from baseline for PedsQL physical, psychosocial, and total scores for the study population ≥ 1 to < 3 years, MMRM (Safety analysis set)

PedsQL Psychosocial Health Summary Score

Timepoint	n	LS mean estimate	SE	95% CI	p-value
Cycle 2 Day 1	12	0.21	3.83	-7.60, 8.01	0.9570
Cycle 3 Day 1	13	5.39	3.77	-2.30, 13.09	0.1626
Cycle 4 Day 1	12	3.93	3.81	-3.83, 11.69	0.3098
Cycle 5 Day 1	13	6.12	3.77	-1.57, 13.81	0.1146
Cycle 7 Day 1	12	7.90	3.80	0.15, 15.65	0.0459
Cycle 9 Day 1	13	5.94	3.77	-1.75, 13.63	0.1255
Cycle 11 Day 1	13	7.66	3.77	-0.03, 15.36	0.0508
Cycle 13 Day 1	12	9.50	3.81	1.74, 17.26	0.0180
Cycle 17 Day 1	13	10.30	3.77	2.61, 17.99	0.0104
Cycle 21 Day 1	13	7.42	3.77	-0.27, 15.11	0.0581
Cycle 25 Day 1	13	8.01	3.77	0.32, 15.70	0.0418

Analysis performed using a restricted maximum likelihood based mixed model repeated measures (MMRM) analysis.

Response variable is change from baseline to each post-baseline visit. Model includes terms for scheduled visit, baseline PedsQL score, and baseline-by-scheduled visit interaction. visit interaction, and baseline-by-scheduled visit interaction.

Only subjects with non-missing covariates are included. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of first dose of IP.

The p-value reflects the 2-sided test of mean changes from baseline to each scheduled visit. Only data prior to the first timepoint where a visit has less than 10 subjects are included.

Post-baseline assessments include assessments on or after the date of first dose of IP.

CI=Confidence interval; IP=Investigational product; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category;

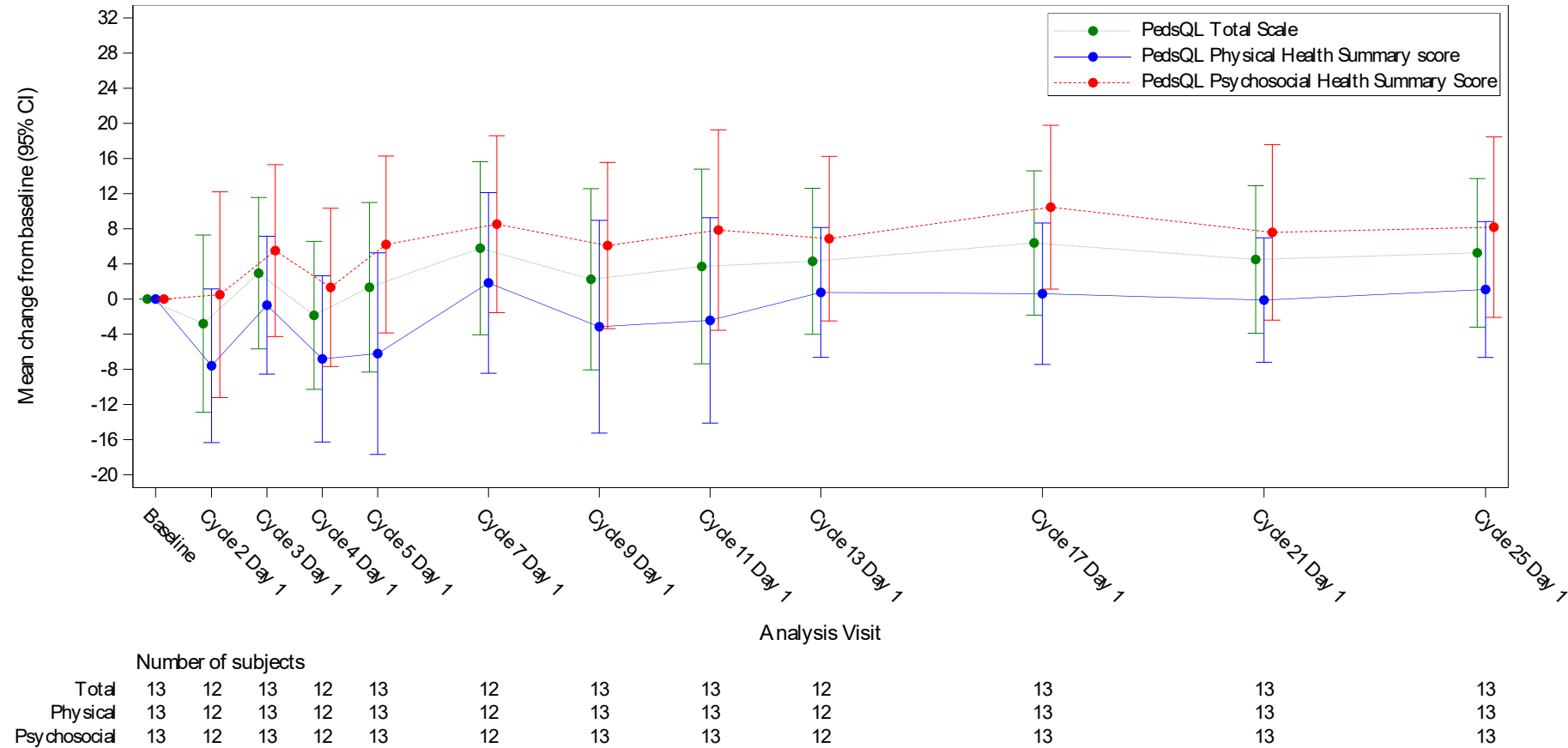
PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory; SE=Standard Error.

Program: t_pedsql_mmrn.sas

Date of output generation: 21APR2026:18:08:29

Study Code: D1346C00004
DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 10: Mean change from baseline of PedsQL physical, psychosocial, and total scores over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)



Domain scores are derived as the sum of all the reversed scored and linearly transformed items divided by the number of items answered on all the scales, where at least 50% of the items in the scale are non-missing. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of the first dose of IP. Post-baseline assessments include assessments after the first dose of IP. A positive change from baseline indicates an improvement.

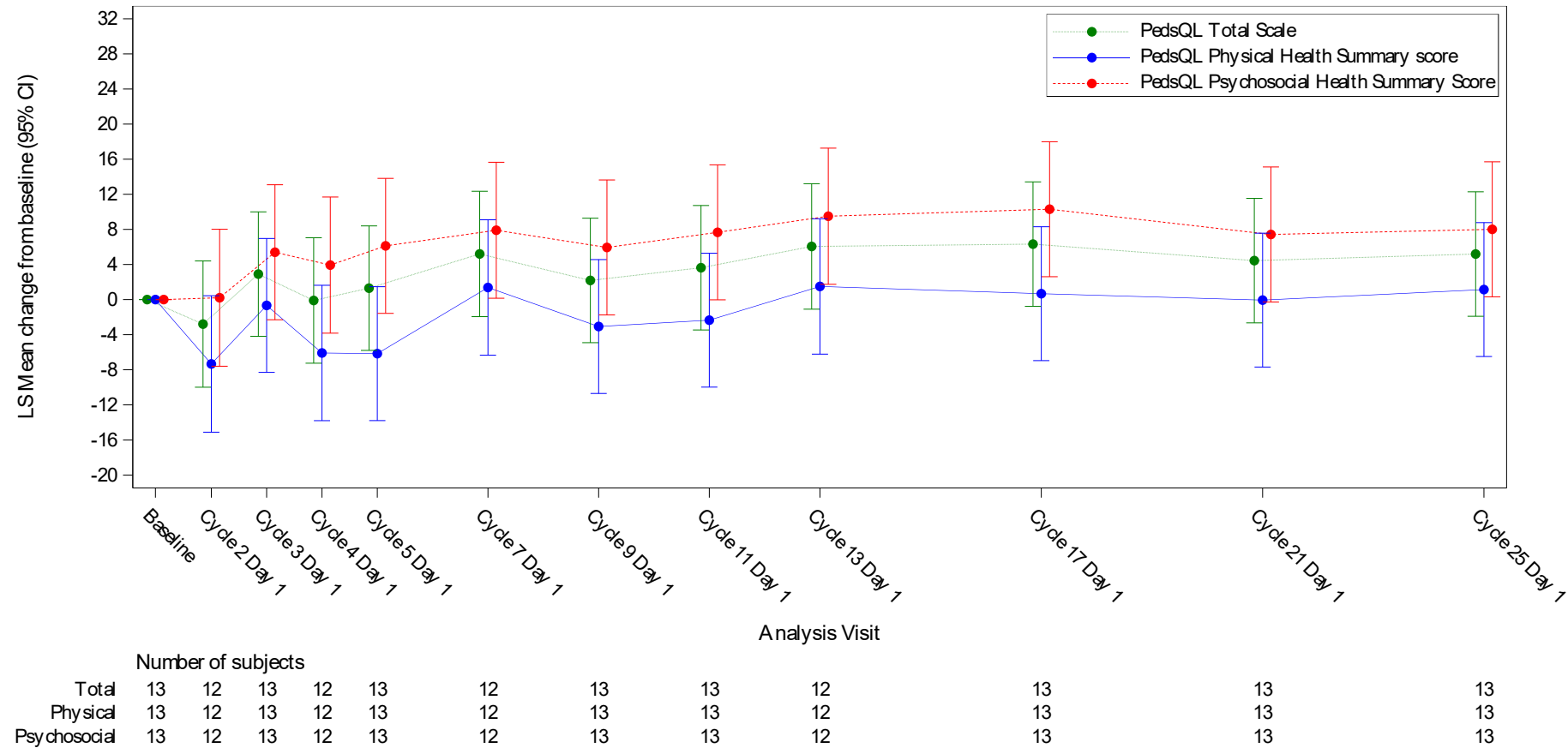
CI=Confidence interval; n=Number of subjects included in analysis; N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.

Program: f_pedsql_chg.sas

Date of output generation: 30APR2026:16:06:11

Study Code: D1346C00004
DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 11: LS Mean change from baseline of PedsQL physical, psychosocial, and total scores over time for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)



Analysis performed using a restricted maximum likelihood based mixed model repeated measures (MMRM) analysis.
Response variable is change from baseline to each post-baseline visit. Model includes terms for scheduled visit, baseline PedsQL score, and baseline-by-scheduled visit interaction.
Only subjects with non-missing covariates are included. Baseline is the last non-missing value prior to or on the day of administration of first dose of IP.
Post-baseline assessments include assessments on or after the date of first dose of IP.
CI=Confidence interval; PedsQL=Paediatric Quality of Life Inventory.
Program: f_pedsql_mmrmm.sas

Date of output generation: 30APR2026:16:05:43

7 Endpunktkategorie: Sicherheit
7.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse (UE)
7.1.1 Gesamtraten UE und nach Schweregrad

Study Code: D1346C00004
DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Page 1 of 1

Table 25: Overall summary of adverse events for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

	Age ≥ 1 to < 3 years (N=13) n (%)
Any adverse event (AE)	13 (100)
Any AE of CTCAE Grade 3 or higher	6 (46.2)
Any AE of CTCAE Grade 3	6 (46.2)
Any AE of CTCAE Grade 4	0
Any AE of CTCAE Grade 5	0
Any serious adverse event (SAE)	3 (23.1)
Any AE leading to discontinuation of selumetinib	0
Any AE leading to interruption of selumetinib	7 (53.8)
Any AE leading to dose reduction of selumetinib	2 (15.4)

Includes AEs with an onset or worsening date on or after the date of first selumetinib dose up to and including 30 days after the date of last selumetinib dose.

Subjects with multiple occurrences in the same category are counted once per category regardless of the number of occurrences.

CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0.

N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n=Number of subjects per category; Percentages are based on N.

Program: t_overall_ae.sas

Date of output generation: 09APR2026:13:01:54

7.1.2 UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) bei ≥ 10 % der Patienten

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 26: Adverse Events by system organ class and preferred term, occurring in $\geq 10\%$ of subjects for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

System Organ Class	Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)
Preferred Term	n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	13 (100)
Bronchitis	2 (15.4)
Cystitis	2 (15.4)
Folliculitis	3 (23.1)
Gastroenteritis	4 (30.8)
Herpangina	2 (15.4)
Nasopharyngitis	2 (15.4)
Otitis media	4 (30.8)
Paronychia	8 (61.5)
Penile infection	2 (15.4)
Pharyngitis	3 (23.1)
Rhinitis	3 (23.1)
Upper respiratory tract infection	7 (53.8)
Urinary tract infection	4 (30.8)
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	5 (38.5)
Anaemia	4 (30.8)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	5 (38.5)
Hyponatraemia	2 (15.4)

Includes AEs with an onset or worsening date on or after the date of first selumetinib dose up to and including 30 days after the date of last selumetinib dose.

A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

N= Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n=Number of subjects with AE; Percentages are based on N.

Sorted by international order for the system organ class and alphabetically for preferred term.

Program: t_ae_soc_pt.sas

Date of output generation: 09APR2026:12:54:01

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 26: Adverse Events by system organ class and preferred term, occurring in $\geq 10\%$ of subjects for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

System Organ Class	Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)
Preferred Term	n (%)
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	3 (23.1)
EYE DISORDERS	2 (15.4)
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	9 (69.2)
Cough	4 (30.8)
Epistaxis	3 (23.1)
Rhinorrhoea	3 (23.1)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	13 (100)
Aphthous ulcer	2 (15.4)
Constipation	3 (23.1)
Diarrhoea	7 (53.8)
Vomiting	7 (53.8)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	13 (100)
Alopecia	4 (30.8)
Dermatitis atopic	2 (15.4)
Dry skin	5 (38.5)
Eczema	7 (53.8)
Hair colour changes	4 (30.8)
Pruritus	2 (15.4)

Includes AEs with an onset or worsening date on or after the date of first selumetinib dose up to and including 30 days after the date of last selumetinib dose.

A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

N= Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n=Number of subjects with AE; Percentages are based on N.

Sorted by international order for the system organ class and alphabetically for preferred term.

Program: t_ae_soc_pt.sas

Date of output generation: 09APR2026:12:54:01

Study Code: D1346C00004

Page 3 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 26: Adverse Events by system organ class and preferred term, occurring in $\geq 10\%$ of subjects for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

System Organ Class	Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)
Preferred Term	n (%)
Rash	3 (23.1)
Rash maculo-papular	2 (15.4)
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	3 (23.1)
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	12 (92.3)
Oedema peripheral	2 (15.4)
Pyrexia	9 (69.2)
INVESTIGATIONS	6 (46.2)
Alanine aminotransferase increased	2 (15.4)
Aspartate aminotransferase increased	2 (15.4)
Blood creatine phosphokinase increased	3 (23.1)

Includes AEs with an onset or worsening date on or after the date of first selumetinib dose up to and including 30 days after the date of last selumetinib dose.

A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

N= Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n=Number of subjects with AE; Percentages are based on N.

Sorted by international order for the system organ class and alphabetically for preferred term.

Program: t_ae_soc_pt.sas

Date of output generation: 09APR2026:12:54:01

7.1.3 Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 27: Adverse Events with CTCAE Grade 3 or higher by system organ class and preferred term, occurring in $\geq 5\%$ of subjects for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

System Organ Class	Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)
Preferred Term	n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	2 (15.4)
Citrobacter infection	1 (7.7)
Gastroenteritis	1 (7.7)
Upper respiratory tract infection	1 (7.7)
Urinary tract infection	1 (7.7)
Urinary tract infection pseudomonal	1 (7.7)
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	1 (7.7)
Hyperphosphatasaemia	1 (7.7)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	1 (7.7)
Inguinal hernia	1 (7.7)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	1 (7.7)
Rash maculo-papular	1 (7.7)
INVESTIGATIONS	1 (7.7)
Alanine aminotransferase increased	1 (7.7)
Aspartate aminotransferase increased	1 (7.7)

Includes AEs with an onset or worsening date on or after the date of first selumetinib dose up to and including 30 days after the date of last selumetinib dose.

A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

N= Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n=Number of subjects with AE; Percentages are based on N.

Sorted by international order for the system organ class and alphabetically for preferred term.

Program: t_ae_soc_pt.sas

Date of output generation: 09APR2026:12:54:03

7.1.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 28: Serious Adverse Events by system organ class and preferred term, occurring in $\geq 5\%$ of subjects for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

System Organ Class Preferred Term	Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)
	n (%)
INFECTIONS AND INFESTATIONS	3 (23.1)
Citrobacter infection	1 (7.7)
Gastroenteritis	1 (7.7)
Pharyngitis	1 (7.7)
Skin infection	1 (7.7)
Upper respiratory tract infection	1 (7.7)
Urinary tract infection	1 (7.7)
Urinary tract infection pseudomonal	1 (7.7)

Includes AEs with an onset or worsening date on or after the date of first selumetinib dose up to and including 30 days after the date of last selumetinib dose.

A subject can have one or more preferred terms reported under a given system organ class.

N= Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n=Number of subjects with AE; Percentages are based on N.

Sorted by international order for the system organ class and alphabetically for preferred term.

Program: t_ae_soc_pt.sas

Date of output generation: 09APR2026:12:54:04

7.1.5 Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 29: Adverse Events leading to discontinuation of selumetinib by System Organ Class and Preferred Term for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

No data to report as there are no adverse events leading to discontinuation of selumetinib.

Program: t_ae_soc_pt.sas

Date of output generation: 09APR2026:12:54:06

8 Ergänzende Analysen

8.1 Expositionsdauer

Study Code: D1346C00004
DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Page 1 of 1

Table 30: Duration of exposure (days) for the study population ≥ 1 to < 3 years (Safety analysis set)

	Statistic	Age ≥ 1 to < 3 years (N=13)
Duration of exposure (days)	n	13
	Mean	784.6
	SD	103.19
	Median	737.0
	Min	687
	Max	1011

Duration of exposure=last dose date where dose > 0 mg or date of death if subject dies before end of treatment - first dose date + 1.

N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; SD=Standard Deviation

Program: t_expdur.sas

Date of output generation: 09APR2026:10:41:30

Kinder von drei bis unter sieben Jahren

9 Endpunktkategorie: Morbidität

9.1 Endpunkt: Tumervolumenänderung

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 31: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population
≥ 3 to < 7 years (Safety analysis set)

		Absolute Values (ml)							
Age Category	Timepoint	n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
≥ 3 to < 7 years (N=23)	Baseline	23	235.80	481.767	7.1	25.61	97.06	249.57	2355.3
	Cycle 5 Day 1	22	180.12	312.030	6.0	22.88	71.89	207.55	1459.1
	Cycle 9 Day 1	22	184.87	320.892	6.4	21.51	87.36	241.40	1518.8
	Cycle 13 Day 1	22	173.63	293.127	6.5	18.41	63.97	229.94	1364.0
	Cycle 19 Day 1	22	178.57	278.236	6.8	22.69	95.01	223.00	1287.1
	Cycle 25 Day 1	21	183.26	288.383	5.7	22.50	72.01	190.81	1274.2

A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n=Number of subjects included in analysis; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation.

Program: t_tpnvol_sum2.sas

Date of output generation: 19MAY2026:16:54:36

Study Code: D1346C00004

Page 2 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 31: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population
 >= 3 to < 7 years (Safety analysis set)

Age Category	Timepoint	Change from baseline (ml)							
		n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
>= 3 to < 7 years (N=23)	Baseline								
	Cycle 5 Day 1	22	-55.05	188.971	-896.2	-24.97	-8.28	-2.73	3.4
	Cycle 9 Day 1	22	-59.26	177.229	-836.5	-29.76	-8.34	-4.61	3.3
	Cycle 13 Day 1	22	-61.54	210.530	-991.4	-29.89	-13.05	-3.06	36.5
	Cycle 19 Day 1	22	-66.33	229.991	-1068.2	-28.36	-11.70	1.93	61.9
	Cycle 25 Day 1	21	-53.81	240.658	-1081.2	-25.05	-8.88	1.91	156.1

A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n=Number of subjects included in analysis; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation.

Program: t_tpnvol_sum2.sas

Date of output generation: 19MAY2026:16:54:36

Study Code: D1346C00004

Page 3 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 31: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population
 >= 3 to < 7 years (Safety analysis set)

Age Category	Timepoint	% Change from baseline							
		n	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
>= 3 to < 7 years (N=23)	Baseline								
	Cycle 5 Day 1	22	-14.04	10.557	-38.1	-22.99	-12.25	-9.43	6.6
	Cycle 9 Day 1	22	-18.07	11.994	-39.9	-28.34	-16.00	-10.25	1.9
	Cycle 13 Day 1	22	-17.73	17.050	-46.2	-22.90	-19.10	-8.85	31.7
	Cycle 19 Day 1	22	-16.63	21.177	-45.5	-32.17	-19.61	5.46	24.8
	Cycle 25 Day 1	21	-13.54	27.247	-45.9	-32.51	-24.45	9.29	62.5

A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; n=Number of subjects included in analysis; Q1=First quartile; Q3=Third quartile; SD=Standard deviation.

Program: t_tpnvol_sum2.sas

Date of output generation: 19MAY2026:16:54:36

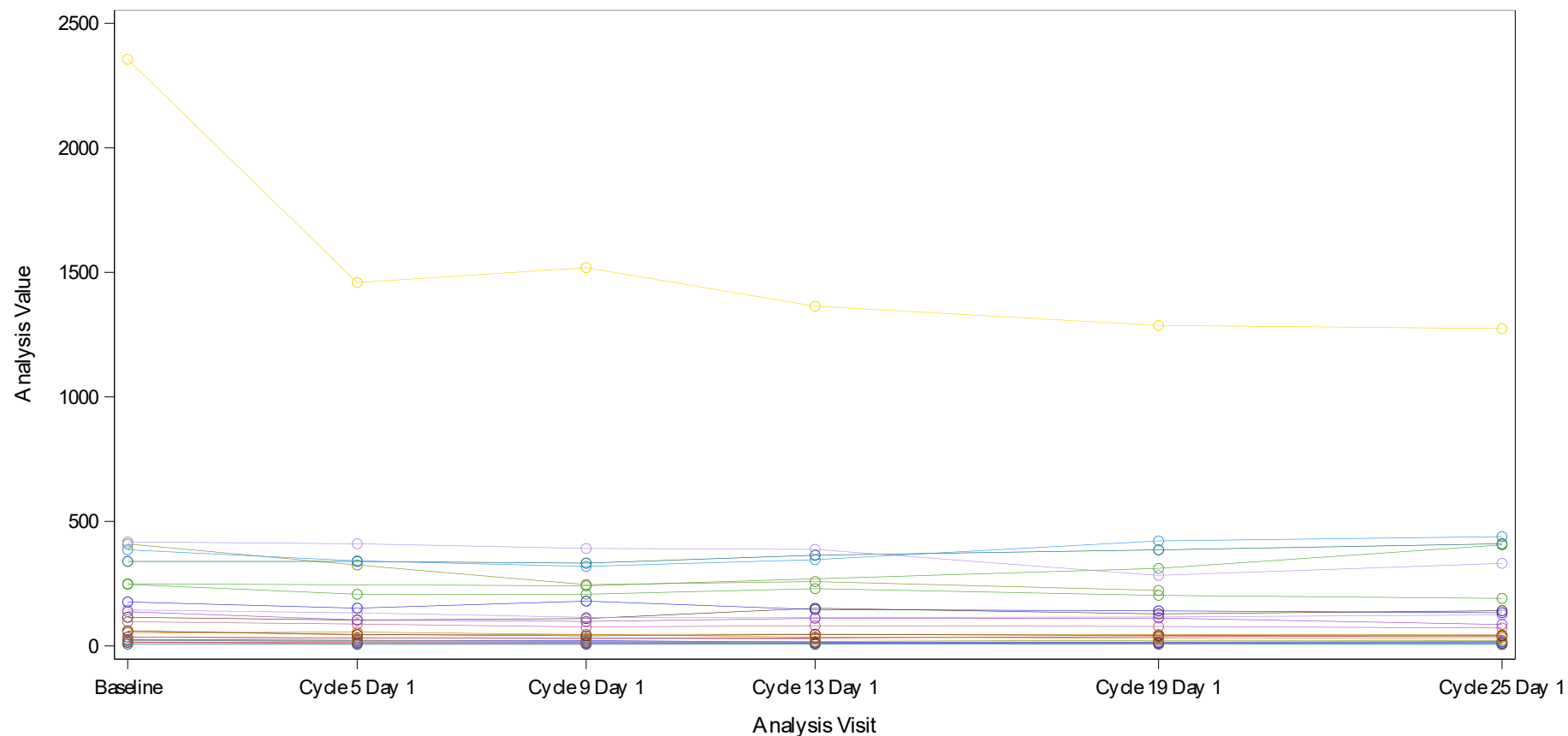
Study Code: D1346C00004

Page 1 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 12: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 3 to < 7 years (Safety analysis set)

Absolute Values (mL)



A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

Program: f_tpnvol.sas

Date of output generation: 19MAY2026:16:29:06

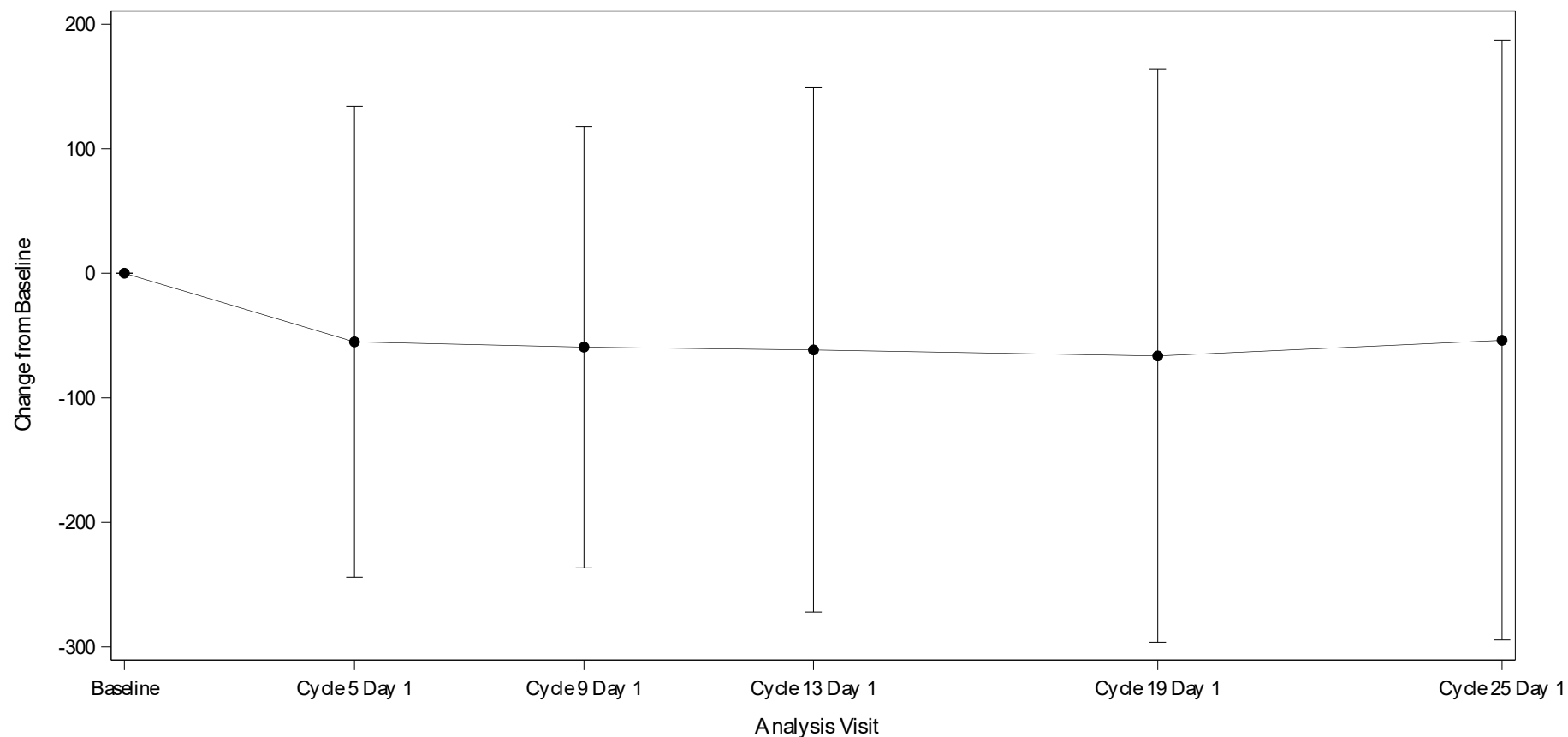
Study Code: D1346C00004

Page 2 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 12: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 3 to < 7 years (Safety analysis set)

Change from Baseline (mL)



A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

Program: f_tpnvol.sas

Date of output generation: 19MAY2026:16:29:06

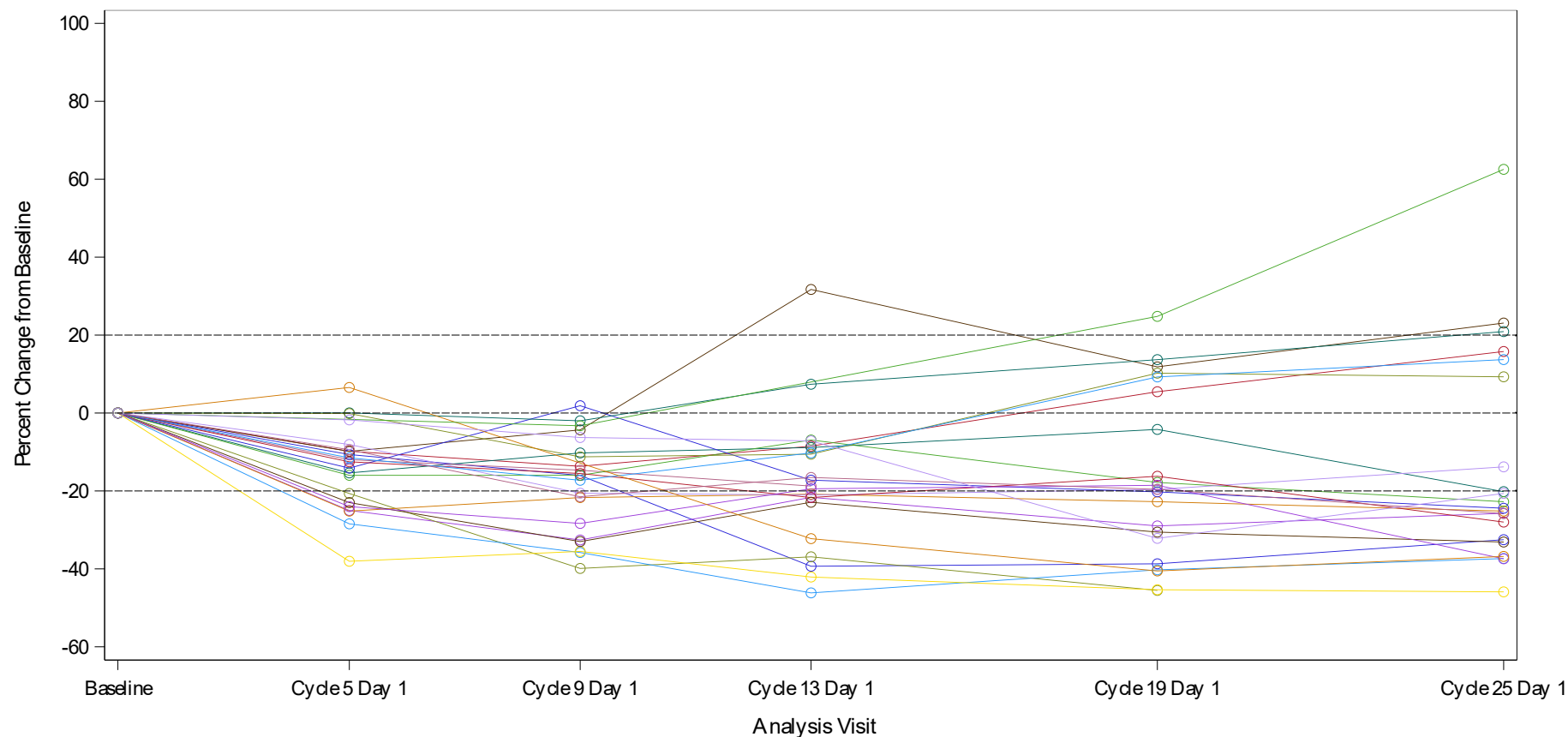
Study Code: D1346C00004

Page 3 of 3

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Figure 12: Target PN volume, actual value, absolute and percentage change from baseline - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 3 to < 7 years (Safety analysis set)

Percent Change from Baseline



A negative change denotes a reduction in target PN volume.

PN volume is derived as the average from the two independent central review volume assessments.

Only assessments closest to the protocolled visit day are selected for this summary, therefore unscheduled visits may be excluded.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

Program: f_tpnvol.sas

Date of output generation: 19MAY2026:16:29:06

9.2 Endpunkt: Ansprechen

9.2.1 Bestes objektives Ansprechen (BOR)

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 32: Best objective response rate - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 3 to < 7 years (Safety analysis set)

		Age ≥ 3 to < 7 years N=23 n (%)
Response [a]	Any	12 (52.2)
	Complete response	0
	Partial response	12 (52.2)
Non-response	Any	11 (47.8)
	Unconfirmed complete response [b]	0
	Unconfirmed partial response [b]	4 (17.4)
	Stable disease	7 (30.4)
	Progressive disease	0
	Not evaluable	0

[a] Response requires confirmation within 3 to 6 months (+/-1 week).

[b] Partial response or complete response has been achieved, but either no confirmation assessment was performed or a confirmation assessment was performed but response was not confirmed.

Best objective response is the best response a subject has had following the start of treatment but prior to starting any subsequent therapy and up to and including progression or the last evaluable MRI in absence of progression.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

n = Number of subjects per category; N = Number of subjects in safety analysis set and specified age category.

REiNS = Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis.

Program: t_bor.sas

Date of output generation: 19MAY2026:15:46:08

Study Code: D1346C00004

Page 1 of 1

DCO2 PSC Data Cut-Off 2025-12-16

Table 33: Best percentage change from baseline in target PN volume - based on independent central review, on-treatment MRI for the study population ≥ 3 to < 7 years (Safety analysis set)

	Statistic	Age ≥ 3 to < 7 years (N=23)
Target PN assessments		
At baseline	n (%)	23 (100)
At least one post-baseline	n (%)	23 (100)
Best percentage change from baseline		
	n	23
	Mean	-25.92
	SD	13.078
	Median	-25.18
	Min	-46.2
	Max	-2.0
Proportion with reduction		
Any	n (%)	23 (100)
$\geq 20\%$	n (%)	16 (69.6)
$\geq 40\%$	n (%)	4 (17.4)
$\geq 60\%$	n (%)	0
$\geq 80\%$	n (%)	0

Best change in PN volume is the maximum reduction from baseline, or the minimum increase from baseline in the absence of a reduction. A negative value denotes a reduction in target PN volume.

Includes data after the start of treatment until treatment discontinuation date, data cut-off, or Cycle 25 Day 28 treatment date, whichever occurs first.

n=Number of subjects in analysis for a continuous variable and number of subjects per category for a categorical variable;

N=Number of subjects in safety analysis set and specified age category; PN=Plexiform neurofibromas; SD=Standard deviation

Program: t_tpn_bestpchg2.sas

Date of output generation: 19MAY2026:16:54:24