

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selumetinib (Koselugo®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 14.11.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib/BSC auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie KOMET	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-13: Empfohlene Dosis basierend auf der KOF	33

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1-1: Design der Studie KOMET	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BID	Zweimal täglich
BSC	Best-Supportive-Care
DCO	Datenschnitt (engl. data cut-off)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IA	Interimsanalyse
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
KOF	Körperoberfläche
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen activated Protein Kinase Kinase)
MRT	Magnetresonanztomographie
NF1	Neurofibromatose Typ 1
PA	Primäre Analyse
PAINS-pNF	PAin INTensity Scale for Plexiform Neurofibroma
PN	Plexiformes Neurofibrom
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

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).

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Alexion Pharma Germany GmbH
Anschrift:	Landsberger Straße 300 80687 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	AstraZeneca AB
Anschrift:	S-151 85 Södertälje Schweden

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Selumetinib
Handelsname:	Koselugo®
ATC-Code:	L01EE04
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	Selumetinib: 37400 Selumetinib Sulfat: 41068
Pharmazentralnummer (PZN)	10 mg: 17261710 25 mg: 17261727
ICD-10-GM-Code	Q85.0 D36.1
Alpha-ID	I12181, I75394, I9189, I14831, I65027, I14829, I117826, I130442, I130441, I117885, I117827, I117884, I9188, I66259, I75754, I14830, I79585
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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 ^b .	24.10.2025	B
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Die vorliegend betrachtete Indikationserweiterung umfasst erwachsene Patienten		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert ^a .	17.06.2021
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Wortlaut der Fachinformation zum letzten Stand vor der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Indikationserweiterung (siehe Tabelle 1-4).	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Best-Supportive-Care
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Selumetinib ist gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) zugelassen. Der Zusatznutzen von Selumetinib gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die Zulassung als belegt. Aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. € Umsatzschwelle gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V, verfällt diese Regelung jedoch. Im vorliegenden Dossier wird, nach entsprechender Aufforderung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 14. Oktober 2025, der Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zVT abgeleitet.

Das Beratungsgespräch mit dem G-BA zum Thema „zVT“ fand am 10.01.2024 mit der Vorgangsnummer 2023-B-297 statt. Hierbei wurde die in Tabelle 1-6 genannte zVT festgelegt.

Derzeit gibt es neben Selumetinib seit Juli 2025 mit Mirdametininib eine weitere von der Europäischen Kommission zugelassene medikamentöse Therapiealternative für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Patienten mit NF1. Jedoch ist Mirdametininib im deutschen Markt erst seit dem 01.10.2025 verfügbar und entsprechend nicht im Versorgungsalltag etabliert. Zudem ist Mirdametininib nicht in Leitlinien oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Konsensuspapieren erwähnt. Eine frühe Nutzenbewertung ist zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht erfolgt. Daher kommt Mirdametinib als zVT vorliegend nicht in Betracht. Demnach stimmt Alexion Pharma Germany GmbH der vom G-BA festgelegten zVT zu.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Beurteilung und Quantifizierung des Zusatznutzens von Selumetinib wurde die Zulassungsstudie **KOMET** als bestverfügbare Evidenz herangezogen.

Die **KOMET**-Studie stellt die erste und bislang einzige als auch größte randomisierte, doppelblinde, multizentrische, international durchgeführte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Behandlung von Erwachsenen mit NF1 und PN dar.

In die Studie **KOMET** wurden erwachsene Patienten mit NF1 eingeschlossen, deren PN symptomatisch und inoperabel war. Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder Selumetinib 25 mg/m² BID oral oder Placebo. Die Patienten des Placebo-Studienarms erhielten bis zum Ende des 12. Zyklus Placebo in Form von oralen Kapseln und wechselten dann in den Selumetinib-Studienarm. Ein Crossover war auch während der Studie aufgrund von Krankheitsprogression (nachgewiesen mittels MRT) möglich.

Die in der **KOMET**-Studie zugelassenen Begleitmedikationen umfassten alle zentralen Substanzgruppen, die in der nationalen S2k-Leitlinie und in der deutschen Versorgungsrealität für diese Patientengruppe klinischer Standard sind. Sie gewährleisteten eine vollumfänglich sichere und angemessene Versorgungsoption für Patienten mit NF1. Insgesamt entspricht die in der **KOMET**-Studie ermöglichte Supportivbehandlung (BSC) sowohl dem Wortlaut als auch dem Geist der deutschen Leitlinie und der gängigen Praxis. Damit ist die Umsetzung von BSC im Rahmen der **KOMET**-Studie uneingeschränkt und im Sinne der Festlegung der ZVT gewährleistet.

Das Design der Studie **KOMET** ist in Abbildung 1-1 dargestellt.

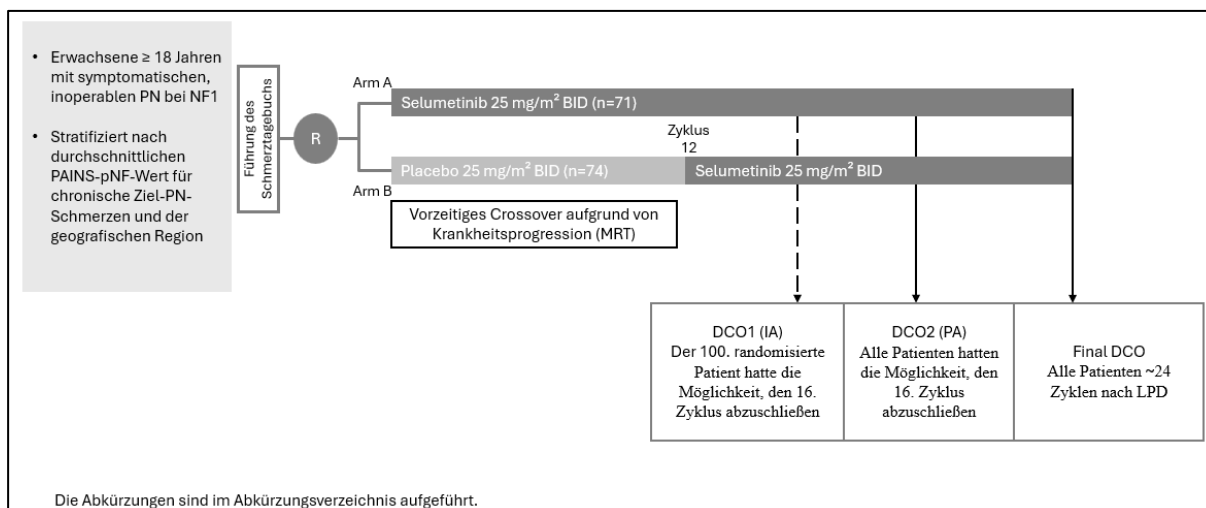


Abbildung 1-1: Design der Studie **KOMET**

Die für die vorliegende Nutzenbewertung primär relevanten Ergebnisse basieren auf den Daten der vergleichenden, randomisierten Phase (Studienbeginn bis zum Ende von Zyklus 12). Die Daten der randomisierten Phase bzw. die diesbezüglichen Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt DCO2 (siehe Modul 4B, Abschnitt 4.3.1.2.1.1). Die Ergebnisse der auf die randomisierte Phase folgenden und unverblindet durchgeführten einarmigen Studienphase (Behandlung nur mit Selumetinib), basierend auf dem finalen DCO, werden aus Transparenzgründen ergänzend im Anhang 4-I von Modul 4 dargestellt. Für die randomisierte Phase ergaben sich die in Tabelle 1-7 dargestellten Ergebnisse.

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib/BSC auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **KOMET**

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
Volumenänderung der Zielläsion/Ansprechen		
	Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml) – Zyklus 12, Tag 28	Beträchtlicher Zusatznutzen
	71,83 % vs. 71,62 % LS Mean Differenz: -75,55 [-112,94; -38,16]; < 0,001 Hedges' g: -0,71 [-1,11; -0,31]	
	Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml) – Über die randomisierte Phase	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Volumenänderung der Zielläsion	91,55 % vs. 95,95 % LS Mean Differenz: -59,13 [-82,48; -35,77]; < 0,001 Hedges`g: -0,76 [-1,12; -0,41]	
	Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Zyklus 12, Tag 28	
	71,83 % vs. 71,62 % LS Mean Differenz: -10,69 [-17,84; -3,55]; 0,004 Hedges`g: -0,53 [-0,92; -0,13]	
	Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Über die randomisierte Phase	
	91,55 % vs. 95,95 % LS Mean Differenz: -11,16 [-14,23; -8,08]; < 0,001 Hedges`g: -1,09 [-1,46; -0,73]	
	Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion	
	91,55 % vs. 95,95 % LS Mean Differenz: -11,14 [-15,48; -6,79]; < 0,001 Hedges`g: -0,76 [-1,12; -0,41]	
	Patienten mit einer Verringerung der Zielläsion um ≥ 20 % - Zyklus 12, Tag 28	
Ansprechen	Objektive Ansprechrate (ORR) - Zyklus 16, Tag 28	
	19,7 % vs. 5,4 % Absolute Risikoreduktion: 14,3 [3,8; 25,8] ^a ; 0,011 ^b	
Schmerzen		
PAINS-pNF – chronischer Schmerz	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um ≥ 1,5 Punkte – Hauptanalyse	Beträchtlicher Zusatznutzen
	55,88 % vs. 29,73 % HR: 2,34 [1,38; 3,98]; 0,003	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um $\geq 1,5$ Punkte – Hauptanalyse	
	4,41 % vs. 10,81 % 0,36 [0,09; 1,34]; 0,159	
	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte – Sensitivitätsanalyse	
	38,24 % vs. 22,97 % HR: 1,93 [1,04; 3,57]; 0,056	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte – Sensitivitätsanalyse	
	4,41 % vs. 4,05 % HR: 1,05 [0,21; 5,23]; 0,930	
PAINS-pNF – Schmerzspitze	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze um $\geq 1,5$ Punkte (Hauptanalyse) bzw. ≥ 2 Punkte (Sensitivitätsanalyse)^c	
	74,65 % vs. 56,76 % HR: 1,61 [1,07; 2,42]; 0,017	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze um $\geq 1,5$ Punkte (Hauptanalyse) bzw. ≥ 2 Punkte (Sensitivitätsanalyse)^c	
	7,04 % vs. 14,86 % HR: 0,48 [0,17; 1,39]; 0,157	
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen	Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Hauptanalyse	
	38,24 % vs. 23,94 % HR: 1,85 [0,98; 3,48]; 0,073	
	Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Sensitivitätsanalyse I	
	38,24 % vs. 22,54 % HR: 1,92 [1,01; 3,65]; 0,052	
	Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Sensitivitätsanalyse II	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	38,24 % vs. 23,61 % HR: 1,90 [1,02; 3,56]; 0,067	
Schmerz anhand PGIC 1 - chronischer Schmerz	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes^d – Hauptanalyse	
	79,41 % vs. 63,51 % HR: 1,68 [1,13; 2,50]; 0,012	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes^e – Hauptanalyse	
	19,12 % vs. 35,14 % HR: 0,51 [0,26; 0,99]; 0,0496	
	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes^f – Sensitivitätsanalyse	
	51,47 % vs. 35,14 % HR: 1,74 [1,04; 2,89]; 0,033	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes^g – Sensitivitätsanalyse	
	8,82 % vs. 12,16 % HR: 0,70 [0,25; 1,98]; 0,515	
Schmerz anhand PGIC 1 - Schmerzspitze	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze^d – Hauptanalyse	
	83,82 % vs. 63,51 % HR: 1,88 [1,27; 2,78]; 0,001	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze^e – Hauptanalyse	
	23,53 % vs. 37,84 % HR: 0,60 [0,32; 1,11]; 0,101	
	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze^f – Sensitivitätsanalyse	
	54,41 % vs. 35,14 % HR: 1,85 [1,12; 3,07]; 0,015	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze^g – Sensitivitätsanalyse	
	10,29 % vs. 16,22 %	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 0,62 [0,24; 1,59]; 0,318	
Schmerz anhand PGIC 2 – chronischer Schmerz	Verbesserung^d des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28 – Hauptanalyse	
	61,40 % vs. 29,31 % RR: 2,09 [1,34; 3,28]; 0,001	
	Verschlechterung^e des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28 – Hauptanalyse	
	5,26 % vs. 15,52 % RR: 0,34 [0,10; 1,19]; 0,125	
	Verbesserung^f des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28 – Sensitivitätsanalyse	
	43,86 % vs. 17,24 % RR: 2,54 [1,35; 4,80]; 0,002	
	Verschlechterung^g des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28 – Sensitivitätsanalyse	
	1,75 % vs. 5,17 % RR: 0,34 [0,04; 3,17]; 0,618	
Schmerz anhand PGIC 2 - Schmerzspitze	Verbesserung^d der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28 – Hauptanalyse	
	59,65 % vs. 31,03 % RR: 1,92 [1,24; 2,98]; 0,003	
	Verschlechterung^e der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28 – Hauptanalyse	
	5,26 % vs. 18,97 % RR: 0,28 [0,08; 0,94]; 0,043	
	Verbesserung^f der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28 – Sensitivitätsanalyse	
	47,37 % vs. 17,24 % RR: 2,75 [1,47; 5,14]; 0,001	
	Verschlechterung^g der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28 – Sensitivitätsanalyse	
	3,51 % vs. 5,17 % RR: 0,68 [0,12; 3,91]; 1,000	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Schmerz anhand PGIS – chronischer Schmerz	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung^h des chronischen Schmerzes	
	64,18 % vs. 56,94 % HR: 1,53 [0,99; 2,36]; 0,244	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterungⁱ des chronischen Schmerzes	
	23,88 % vs. 25,00 % HR: 0,92 [0,47; 1,81]; 0,815	
Schmerz anhand PGIS – Schmerzspitze	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung^h der Schmerzspitze	
	83,58 % vs. 59,72 % HR: 2,08 [1,38; 3,13]; 0,002	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterungⁱ der Schmerzspitze	
	13,43 % vs. 26,39 % HR: 0,53 [0,24; 1,18]; 0,087	
Schmerz anhand der Schmerzmedikation	Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN- Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 0,5 Punkte^j	
	8,45 % vs. 19,72 % HR: 0,44 [0,17; 1,14]; 0,065	
	Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der PN- Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt	
	33,80 % vs. 22,54 % HR: 1,80 [0,95; 3,40]; 0,080	
	Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN- Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt^k	
	2,82 % vs. 4,23 % HR: 0,73 [0,12; 4,40]; 0,684	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes	
	30,88 % vs. 16,67 % HR: 1,97 [0,96; 4,03]; 0,044	
	Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes	
	26,47 % vs. 33,33 % HR: 0,73 [0,39; 1,34]; 0,336	
	Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz basierend auf der Bewertung des Prüfarztes	
	27,94 % vs. 15,28 % HR: 1,83 [0,87; 3,87]; 0,067	
	Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz basierend auf der Bewertung des Prüfarztes¹	
	13,24 % vs. 22,22 % HR: 0,50 [0,22; 1,15]; 0,147	
Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung $\geq 0,9$ Punkte	Zusatznutzen nicht belegt
	64,18 % vs. 59,72 % HR: 1,06 [0,69; 1,63]; 0,702	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung $\geq 0,9$ Punkte	
	16,42 % vs. 22,22 % HR: 0,76 [0,35; 1,64]; 0,456	
Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 Punkte	Zusatznutzen nicht belegt
	42,19 % vs. 35,21 % HR: 1,24 [0,71; 2,14]; 0,557	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	
	35,94 % vs. 21,13 %	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	HR: 1,85 [0,96; 3,55]; 0,070	
Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 5,85 Punkte	Zusatznutzen nicht belegt
	40,63 % vs. 40,85 % HR: 0,88 [0,52; 1,50]; 0,730	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 5,85 Punkte	
	10,94 % vs. 8,45 % HR: 1,31 [0,44; 3,90]; 0,645	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um ≥ 2,7 Punkte	Zusatznutzen nicht belegt
	45,31 % vs. 47,89 % HR: 0,85 [0,51; 1,40]; 0,452	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um ≥ 2,7 Punkte	
	25,00 % vs. 26,76 % HR: 0,89 [0,45; 1,73]; 0,855	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 Punkte	
	52,31 % vs. 42,25 % HR: 1,37 [0,84; 2,24]; 0,231	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	
	27,69 % vs. 25,35 % HR: 1,07 [0,56; 2,07]; 0,866	
Sicherheit ^m		
Unerwünschte Ereignisse	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht belegt
	32,39 % v. 17,57 % RR: 1,84 [1,01; 3,35]; 0,054	
	Schwerwiegende UE	
	14,08 % vs. 12,16 % RR: 1,16 [0,50; 2,68]; 0,808	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	Dauerhafter Therapieabbruch aufgrund von UE 12,68 % vs. 6,76 % RR: 1,88 [0,66; 5,33]; 0,269	
Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT	Jegliche UE nach SOC/PT	Geringerer Nutzen
	SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
	74,65 % vs. 43,24 % RR: 1,73 [1,29; 2,32]; < 0,001	
	SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Diarrhoe	
	42,25 % vs. 12,16 % RR: 3,47 [1,78; 6,79]; < 0,001	
	SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Erbrechen	
	25,35 % vs. 8,11 % RR: 3,13 [1,32; 7,42]; 0,007	
	SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Appetit vermindert	
	1,41 % vs. 10,81 % RR: 0,13 [0,02; 1,02]; 0,034	
	SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
	90,14 % vs. 35,14 % RR: 2,57 [1,86; 3,53]; < 0,001	
	SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Dermatitis akneiform	
	59,15 % vs. 10,81 % RR: 5,47 [2,77; 10,83]; < 0,001	
	SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Trockene Haut	
	18,31 % vs. 5,41 % RR: 3,39 [1,16; 9,90]; 0,020 SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Ausschlag	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	15,49 % vs. 4,05 % RR: 3,82 [1,11; 13,13]; 0,025	
	SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
	50,70 % vs. 28,38 % RR: 1,79 [1,16; 2,74]; 0,007	
	SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Ödem peripher	
	15,49 % vs. 1,35 % RR: 11,46 [1,52; 86,52]; 0,002	
	SOC: Untersuchungen	
	61,97 % vs. 28,38 % RR: 2,18 [1,46; 3,27]; < 0,001	
	SOC: Untersuchungen PT: Aspartataminotransferase erhöht	
	18,31 % vs. 5,41 % RR: 3,39 [1,16; 9,90]; 0,020	
	SOC: Untersuchungen PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	
	45,07 % vs. 5,41 % RR: 8,34 [3,11; 22,37]; < 0,001	
	Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT	
	SOC: Untersuchungen	
	14,08 % vs. 1,35 % RR: 10,42 [1,37; 79,33]; 0,004	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: 2-seitiges Konfidenzintervall nach Miettinen-Nurminen (Score)-Methode b: Exakter Test nach Fisher ($\alpha=0,047$) c: Da die Analysen zur Schmerzspitze auf ganzzahligen Werten beruhen (maximaler PAINS-pNF-Wert für Schmerzspitzen), sind die Analysen bzw. Ergebnisse mit 1,5 Punkten und 2 Punkten identisch d: Antwortkategorien: viel besser / moderat besser / ein wenig besser e: Antwortkategorien: viel schlechter / moderat schlechter / ein wenig schlechter f: Antwortkategorien: viel besser / moderat besser g: Antwortkategorien: viel schlechter / moderat schlechter h: Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie i: Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie j: Komponente der Sensitivitätsanalyse I des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ k: Komponente der Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ l: Komponente der Sensitivitätsanalyse II des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ m: Die Gesamtrate jeglicher unerwünschten Ereignisse wird nur ergänzend dargestellt und entsprechend nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	ja
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC wie folgt (die nachfolgende Darstellung beschränkt sich bzgl. Wirksamkeitsendpunkte auf bewertungsrelevante, statistisch signifikante Ergebnisse):

Morbidität***Volumenänderung der Zielläsion***

Die Behandlung von NF1-PN stellt ein komplexes und sehr heterogenes Krankheitsbild dar, das Ärzte vor große Herausforderungen stellt. Darüber hinaus besteht ein fortdauerndes Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen wie Atemwegsverlegung, Blutungen oder maligne Transformationen. Diese können zu dauerhaften Beeinträchtigungen, chronischer Angst und hoher psychischer Belastung führen. In Bezug auf die Bedeutung der Tumolvolumenreduktion hat der G-BA bereits im AWG NF1-PN bei Kindern festgestellt, dass eine Volumenreduktion der Tumoren grundsätzlich als Therapieziel zu betrachten ist, da das Volumen der PN die relevante Ausprägung der Erkrankung darstellt und für eine ggf. bestehende Symptomatik mit Funktionseinschränkungen ursächlich ist und auch mit Entstellung einhergehen kann. Daher wird dieser Endpunkt als patientenrelevant eingestuft.

In der Studie **KOMET** zeigte sich für mehrere Endpunkte zur Volumenänderung der Zielläsion ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Diese statistisch signifikanten Vorteile entsprechen im Sinne der AM-NutzenV einer gegenüber Placebo/BSC bisher nicht erreichten beträchtlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Entsprechend ergibt sich für „Volumenänderung der Zielläsion“ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC.

Ansprechen

Die objektive Ansprechrates (ORR) ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolgs, da durch das Ansprechen des Tumors die Ursache der Krankheitslast für den Patienten reduziert wird.

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die objektive Ansprechrates, die kombinierte Rate aus bestätigtem CR und bestätigtem PR, ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Die Verbesserung des Ansprechens entspricht im Sinne der AM-NutzenV einer gegenüber Placebo/BSC bisher nicht erreichten beträchtlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Entsprechend ergibt sich für den Endpunkt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Ansprechen“ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC.

Schmerz

Schmerz ist eine der häufigsten und belastendsten Manifestationen bei Erwachsenen mit NF1-assoziierten PN. PN können neuropathische Schmerzen und neurologische Dysfunktionen verursachen, die von leichten sensorischen Veränderungen bis hin zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen, wie einer kompletten Myelopathie, reichen. Der Umgang mit Schmerzen erfordert häufig den Einsatz von starken Schmerzmedikamenten. Dies birgt jedoch Risiken für die Patienten, da viele dieser Medikamente, insbesondere Opioide, nicht für den dauerhaften Gebrauch geeignet sind und gefährliche Nebenwirkungen haben können. Zudem können Schmerzmittel zu Abhängigkeit und Toleranz führen, sodass für die gleiche Schmerzlinderung höhere Dosen erforderlich sind. Darüber hinaus sind Schmerzmittel bei Patienten mit NF1 möglicherweise nicht wirksam: So gaben 85 % der erwachsenen Patienten mit NF1, denen Opioide verschrieben wurden, an, dass die Behandlung „kaum bis gar keine Wirkung“ gezeigt habe. Auch bei Jugendlichen berichteten 93 %, dass Schmerzen die täglichen Funktionen beeinträchtigten, selbst während der Einnahme von Schmerzmedikamenten. So - können Schmerzen trotz analgetischer Therapie den Alltag der Patienten deutlich einschränken und die Erfüllung grundlegender menschlicher Bedürfnisse beeinträchtigen. Eine Studie, die den PlexiQoL-Score zur Bewertung der Lebensqualität einsetzte, zeigte, dass Schmerz die wahrgenommene Schwere der Erkrankung und die allgemeine Gesundheit der Betroffenen stark beeinflusst. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Schmerz ein zentrales und äußerst belastendes Symptom bei NF1-PN ist, das sowohl die physische als auch die psychische Lebensqualität der Betroffenen erheblich einschränkt. Entsprechend ist die frühzeitige Verbesserung von Schmerzen von besonderer Relevanz für die Patienten.

Obwohl in der Studie **KOMET** in beiden Armen eine adäquate Schmerzmedikation im Rahmen von BSC eingesetzt wurde, zeigten sich unter Selumetinib beträchtliche Vorteile bei der Verbesserung chronischer Schmerzen und Schmerzspitzen über mehrere Endpunkte hinweg. So zeigt sich, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Studie **KOMET** durch die Behandlung mit Selumetinib Schmerzen ursächlich anstatt nur symptomatisch behandelt werden konnten. Diese statistisch signifikanten Vorteile entsprechen im Sinne der AM-NutzenV einer gegenüber Placebo/BSC bisher nicht erreichten beträchtlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Entsprechend ergibt sich für den Endpunkt „Schmerz“ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC.

Sicherheit

Gesamtraten UE

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die Endpunkte „schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „schwerwiegende UE“ und „dauerhafter Therapieabbruch aufgrund UE“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT

Die statistisch signifikanten UE nach SOC/PT entsprechen „erwartbaren“ unerwünschten Ereignissen und spiegeln bekannte Klasseneffekte von MEK1/2-Inhibitoren wider. In klinischen Studien mit MEK-Inhibitoren wurden Hautausschlag, Diarrhö, Müdigkeit und Ödeme als häufige Toxizitäten berichtet. Auch wurden während der Behandlung mit MEK-Inhibitoren okuläre Toxizitäten, kardiale Komplikationen und zentrale seröse Retinopathie beobachtet. Überwiegend wurden die UE als leicht bis moderat eingestuft und waren in der Regel durch Dosisunterbrechungen oder -reduktionen handhabbar.

In der Studie **KOMET** traten zudem viele der berichteten unerwünschten Ereignisse mit vergleichbarer Häufigkeit sowohl im Selumetinib/BSC-Arm als auch im Placebo/BSC-Arm auf. Dies legt nahe, dass einige unerwünschte Ereignisse möglicherweise eher mit der Grunderkrankung als mit der Behandlung in Zusammenhang stehen.

Es zeigte sich gegenüber der initialen Zulassung für Kinder und Jugendliche ein konsistentes Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitsbedenken. Für die statistisch signifikanten UE nach SOC/PT existieren bereits regelhaft angewandte Therapiestrategien. Insgesamt liegen seit der initialen (FDA-) Zulassung für Selumetinib im Jahre 2020 mehr als 5 Jahre Praxiserfahrung an weltweit über 7.000 Patienten mit einem konsistenten Sicherheitsprofil vor.

Hinsichtlich der Endpunktkategorie Sicherheit ergibt sich ein geringerer Nutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Jedoch stellen die UE nach SOC/PT den Nutzen hinsichtlich Reduktion des Tumolvolumens der Zielläsion, Verbesserung des Ansprechens und hinsichtlich der Schmerzlinderung nicht in Frage. Unter Abwägung der klinischen Relevanz und Behandelbarkeit der unerwünschten Ereignisse rechtfertigen diese keine relevante Herabstufung des Zusatznutzens.

Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 17.03.2025

Für die Studie **KOMET** liegen neben den primär relevanten Ergebnissen der randomisierten Phase (Studienbeginn bis zum Ende von Zyklus 12) auch Ergebnissen aus dem finalen DCO (nach ca. 24 Zyklen nachdem der letzte Studienteilnehmer die Studienmedikation erhalten hat) vor. Die Ergebnisse der prädefinierten Analysen zum finalen DCO werden aus Transparenzgründen ergänzend im Anhang 4-I dargestellt. Bei der Interpretation der diesbezüglichen Ergebnisse ist das erhöhte Verzerrungspotenzial, bedingt durch die Umstellung aller Placebo-Patienten auf Selumetinib nach Ende des 12. Zyklus, zu berücksichtigen.

Den Ergebnissen zum finalen DCO der Studie KOMET ist zu entnehmen, dass die Patienten unter Selumetinib von einer anhaltenden Wirksamkeit profitieren konnten, bei einem zur randomisierten Studienphase konsistenten Sicherheitsprofil. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Patienten, die am Ende des 12. Zyklus von Placebo auf Selumetinib umgestellt wurden, von der Behandlung mit Selumetinib profitieren konnten. In der Gesamtsicht zeigte sich zum

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

finalen Datenschnitt für die Behandlung mit Selumetinib ein gegenüber der randomisierten Studienphase weiterhin positives Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Fazit

Die Behandlung von NF1-PN stellt aufgrund des komplexen und heterogenen Krankheitsbildes eine große Herausforderung für Ärzte dar. Die Therapieziele bei NF1-PN umfassen vor allem die Verbesserung der Symptome sowie die Reduktion des Tumorumfanges. Dabei stellen Schmerzen eines der häufigsten und belastendsten Symptome bei erwachsenen Patienten mit NF1-PN dar. Daneben geht die Verringerung des Tumorumfanges mit einer Stabilisierung oder einer Verbesserung der Erkrankung einher.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Studie **KOMET**, dass Selumetinib eine bisher nicht erreichte, beträchtliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei chronischen Schmerzen, Schmerzspitzen, dem Tumorumfang und dem Ansprechen bietet. Diese Fortschritte stellen einen bedeutenden Schritt in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit NF1-PN dar, da mit Selumetinib zwei zentrale Herausforderungen (Verbesserung von Schmerzen, Reduktion des Tumorumfanges) durch eine kausale Therapie wirksam adressiert werden können. Die Zulassungserweiterung von Selumetinib auf erwachsene Patienten schließt die Versorgungslücke beim Übergang vom Kindes- ins Erwachsenenalter und ermöglicht eine kontinuierliche, altersübergreifende Therapie einer lebenslang bestehenden Erkrankung. Dadurch wird die Konsistenz der Behandlungsstrategie über den gesamten Krankheitsverlauf gestärkt und das Risiko therapiebedingter Unterbrechungen oder Wechsel mit potenziell nachteiligen Auswirkungen auf Morbidität und Langzeitoutcomes reduziert.

In der Gesamtsicht ergibt sich somit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zVT.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

NF1 ist eine autosomal dominante Erkrankung und mit einer Inzidenz zwischen 1:2.000 und 1:3.333 Lebendgeburten das häufigste bekannte Tumorprädispositionssyndrom. Bei nahezu allen Betroffenen (> 99 %) entwickeln sich im Laufe des Lebens meist gutartige Tumoren (sogenannte Neurofibrome) auf oder unter der Haut oder innerhalb der peripheren Nervenscheiden.

Bei den für NF1 charakteristischen Neurofibromen wird grundsätzlich zwischen dermalen (kutanen) und PN unterschieden. PN werden bei etwa 23 % bis 56 % aller Betroffenen mit NF1 detektiert. PN sind gekennzeichnet durch ein progressives, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum, das negativ mit dem Alter der Betroffenen korreliert. Aufgrund ihrer Größe, Ausbreitung und Lokalisation können PN bei erwachsenen Patienten verschiedenste schwerwiegende Einschränkungen verursachen, einschließlich funktioneller und kosmetischer Beeinträchtigungen sowie der Möglichkeit einer malignen Transformation. In Abhängigkeit von Größe, Lage und Ausmaß der Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes können PN erhebliche Komplikationen verursachen, wie z. B. Schmerzen, Atemwegsobstruktion, Sehstörungen, Rückenmarkskompression, Verlust der Mobilität, Schließmuskel-/Blasen-funktionsstörungen und Blutungen. Sowohl Schmerzen und andere Komplikationen als auch die ästhetischen Aspekte beeinträchtigen die körperliche Gesundheit, das emotionale Wohlbefinden, die soziale Entwicklung und das tägliche Leben. Aufgrund der lebenslangen und unheilbaren Natur der Erkrankung setzen sich diese Beeinträchtigungen vom frühen Kindesalter bis ins Erwachsenenalter fort.

Die Zielpopulation ist charakterisiert durch inoperable PN, die aufgrund ihrer Lage und Größe nicht oder nur teilweise entfernt werden können. Die PN sind mit dem umliegenden Gewebe häufig verwachsen, stark vaskularisiert und daher überwiegend nicht ohne Risiken vollständig resektabel. In der Folge wächst das PN häufig nach, wobei oftmals durch den Impuls der Resektion ein stärkeres Wachstum als initial geschaffen wird. PN können eine enorme Größe erreichen und stellen somit für die Betroffenen eine lebenslange psychische und körperliche Belastung dar.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die PN der Patienten im Anwendungsgebiet sind nicht operabel. D.h. eine chirurgische Resektion, die zu den grundsätzlichen therapeutischen Ansätzen zählt, konnte nicht adäquat durchgeführt werden oder war nicht indiziert. Das Ziel einer Resektion ist die Reduktion des Tumervolumens und damit die Erleichterung der durch die PN ausgelösten Symptome wie Schmerz, Entstellung und Einschränkungen der körperlichen Funktionen.

Allerdings ist die chirurgische Resektion in vielen Fällen äußerst schwierig, da es sich bei den PN meist um große und komplexe Tumoren handelt, die um, in oder nahe lebenswichtiger Strukturen wachsen. Im Kopf- und Halsbereich ist das chirurgische Management durch die infiltrierende Natur dieser Tumoren, die inhärente operative Morbidität und die hohe Rezidivrate limitiert. Funktionelle Störungen sind beim Resezieren von Tumoren im Kopf- und Halsbereich fast unvermeidlich. Die Schwierigkeit bei PN liegt daher oft darin, sie adäquat operativ zu behandeln, ohne wichtige Nerven oder Blutgefäße zu schädigen. PN sind hochvaskularisiert, sodass eine Operation oft zu exzessiven Blutungen führen kann.

Neben der partiellen Resektion des PN beschränkte sich die Behandlung von erwachsenen Patienten mit NF1-assoziierten PN bis vor Kurzem auf die symptomatische Behandlung und Begleitung des Krankheitsverlaufs. Eine ursächliche Behandlung im Anwendungsgebiet stand den Patienten somit nicht zur Verfügung. Etwa 70 % aller NF1-Patienten erhalten eine Schmerzmedikation. Jedoch zeigte sich, dass übliche Therapien, einschließlich Opioide, häufig nicht ausreichend wirksam waren oder bisweilen die Schmerzen eher als noch stärker empfunden wurden. Nur etwa ein Drittel der Patienten berichtete von einer Reduktion der Beschwerden durch Schmerzmedikation.

Beim Wirkstoff Selumetinib handelt es sich um eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit inoperablen symptomatischen PN, die die kausale Ursache der Erkrankung adressiert. Selumetinib hemmt die durch die NF1 Mutation hervorgerufene übermäßige Zellteilung. Dadurch wirkt es dem Wachstum der PN entgegen, kann das Tumervolumen reduzieren bzw. stabilisieren und hat somit auch das Potenzial, die extrem heterogenen Symptomanifestationen ursächlich zu behandeln.

Für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei Erwachsenen mit NF1 stand bis zur Zulassung von Selumetinib ausschließlich ein weiterer Vertreter der MEK1/2-Inhibitoren (Mirdametinib, im deutschen Markt erst seit dem 01.10.2025 verfügbar) zur Verfügung, dessen Zulassung auf einer einarmigen Phase 2b-Studie basierte. Demgegenüber liegt mit der vorliegend betrachteten Zulassungserweiterung von Selumetinib nun erstmalig belastbare und vergleichende Evidenz aus einer randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (**KOMET**) vor, die die höchste Evidenzstufe in der klinischen Arzneimittelforschung darstellt. In der RCT **KOMET** konnte gezeigt werden, dass Selumetinib

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

statistisch signifikante Vorteile bezüglich chronischer Schmerzen, Schmerzspitzen, einer Reduktion des Tumorzvolumens und des Ansprechens gegenüber Placebo aufweist. Darüber hinaus konnte unter Selumetinib eine statistisch signifikante Reduktion des Tumorzvolumens und Verbesserung des Ansprechens erzielt werden. Zudem zeigte sich in der Studie KOMET ein in der Gesamtsicht gegenüber der initialen Zulassung für Kinder und Jugendliche konsistentes Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitsbedenken (siehe Modul 4B).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	2.472 - 6.981
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Beträchtlich	2.472 - 6.981
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	292.013,02 € - 324.318,80 €
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Best-Supportive-Care	Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	patientenindividuell unterschiedlich
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

Dosierung

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

Die Dosierung wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten auf den einzelnen Patienten, basierend auf der KOF (mg/m²) individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 5 mg oder 10 mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet. Es können unterschiedliche Stärken der Selumetinib-Kapseln kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen (siehe Tabelle 1-13).

Tabelle 1-13: Empfohlene Dosis basierend auf der KOF

KOF ^a	Empfohlene Dosis
0,55 – 0,69 m ²	20 mg am Morgen und 10 mg am Abend
0,70 – 0,89 m ²	20 mg BID
0,90 – 1,09 m ²	25 mg BID
1,10 – 1,29 m ²	30 mg BID
1,30 – 1,49 m ²	35 mg BID
1,50 – 1,69 m ²	40 mg BID
1,70 – 1,89 m ²	45 mg BID
≥ 1,90 m ²	50 mg BID
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Die empfohlene Dosis für Patienten mit einer KOF von weniger als 0,55 m ² wurde nicht ermittelt.	

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

Dosisanpassungen

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

Spezielle Patientengruppen

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

Art der Anwendung

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

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

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie Wechselwirkungen

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

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