

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selumetinib (Koselugo®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 4 B

*Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen
Neurofibromen bei Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	13
Abkürzungsverzeichnis	18
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	22
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	23
4.2 Methodik	39
4.2.1 Fragestellung	39
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	40
4.2.3 Informationsbeschaffung	42
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	44
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	45
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	46
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	47
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	49
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	49
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	49
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	50
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte	51
4.2.5.2.2.1 Mortalität	51
4.2.5.2.2.2 Morbidität	52
4.2.5.2.2.2.1 Volumenänderung der Zielläsion	52
4.2.5.2.2.2.2 Ansprechen	57
4.2.5.2.2.2.3 Schmerz	60
4.2.5.2.2.2.3.1 PAINS-pNF	60
4.2.5.2.2.2.3.2 Schmerzlinderung chronischer Schmerzen	65
4.2.5.2.2.2.3.3 PGIC	69
4.2.5.2.2.2.3.4 PGIS	72
4.2.5.2.2.2.3.5 Schmerzmedikation	74
4.2.5.2.2.2.4 Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF	76
4.2.5.2.2.2.5 Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS	79
4.2.5.2.2.2.6 Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS	80
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	83
4.2.5.2.2.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL	83
4.2.5.2.2.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – Domäne Hautempfindungen	85
4.2.5.2.2.4 Sicherheit	87
4.2.5.2.3 Auswertungsmethodik	89
4.2.5.3 Meta-Analysen	94
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	96
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	97
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	99

4.3	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	102
4.3.1	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	102
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	105
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	107
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	108
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	109
4.3.1.2.1.1	Studiendesign	118
4.3.1.2.1.2	Studienmedikation und Begleittherapie	120
4.3.1.2.1.3	Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer	124
4.3.1.2.1.4	Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	125
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	125
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	126
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT	128
4.3.1.3.1.1	Endpunktkategorie: Mortalität – RCT	131
4.3.1.3.1.1.1	Endpunkt: Gesamtmortalität – RCT	131
4.3.1.3.1.2	Endpunktkategorie: Morbidität – RCT	135
4.3.1.3.1.2.1	Endpunkt: Volumenänderung der Zielläsion – RCT	135
4.3.1.3.1.2.2	Endpunkt: Ansprechen – RCT	144
4.3.1.3.1.2.3	Endpunkt: Schmerz anhand PAINS-pNF – RCT	158
4.3.1.3.1.2.3.1	Schmerz anhand PAINS-pNF – chronischer Schmerz – RCT	160
4.3.1.3.1.2.3.2	Schmerz anhand PAINS-pNF – Schmerzspitze – RCT	167
4.3.1.3.1.2.4	Endpunkt: Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – RCT	173
4.3.1.3.1.2.5	Endpunkt: Schmerz anhand PGIC – RCT	182
4.3.1.3.1.2.5.1	Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – chronischer Schmerz – RCT	185
4.3.1.3.1.2.5.2	Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Schmerzspitze – RCT	192
4.3.1.3.1.2.5.3	Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – chronischer Schmerz – RCT	199
4.3.1.3.1.2.5.4	Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Schmerzspitze – RCT	202
4.3.1.3.1.2.6	Endpunkt: Schmerz anhand PGIS – RCT	205
4.3.1.3.1.2.6.1	Schmerz anhand PGIS – chronischer Schmerz – RCT	207
4.3.1.3.1.2.6.2	Schmerz anhand PGIS – Schmerzspitze – RCT	211
4.3.1.3.1.2.7	Endpunkt: Schmerz anhand der Schmerzmedikation – RCT	216
4.3.1.3.1.2.8	Endpunkt: Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – RCT	230
4.3.1.3.1.2.9	Endpunkt: Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – RCT	237
4.3.1.3.1.2.10	Endpunkt: Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – RCT	244
4.3.1.3.1.3	Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	252

4.3.1.3.1.3.1	Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – RCT	252
4.3.1.3.1.3.2	Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – RCT	259
4.3.1.3.1.4	Endpunktkategorie: Sicherheit – RCT	266
4.3.1.3.1.4.1	Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT	266
4.3.1.3.1.4.2	Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – RCT	271
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	279
4.3.1.3.2.1	Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	281
4.3.1.3.2.2	Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen	291
4.3.1.3.2.3	Subgruppenergebnisse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm	301
4.3.1.3.2.4	Fazit zu Subgruppenanalysen	345
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	346
4.3.2	Weitere Unterlagen	346
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	346
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	346
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	347
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	347
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	347
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	350
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	350
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	350
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	350
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	351
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	352
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	352
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	353
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	353
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	354
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	354
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	355
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	355
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	355
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	356
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	356
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	356
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	356
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	358
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	378
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	378
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	378
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	379

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	379
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	379
4.6	Referenzliste.....	380
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		392
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		396
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		398
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		399
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		406
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		435
Anhang 4-G : Ergänzende Analysen		477
Anhang 4-G.1 : Rücklaufquoten		477
Anhang 4-G.1.1 : PAINS-pNF		477
Anhang 4-G.1.1.1 : PAINS-pNF, chronischer Schmerz – FAS		477
Anhang 4-G.1.1.2 : PAINS-pNF, chronischer Schmerz – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung		478
Anhang 4-G.1.1.3 : PAINS-pNF, Schmerzspitze – FAS.....		479
Anhang 4-G.1.1.4 : PAINS-pNF, Schmerzspitze – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung		480
Anhang 4-G.1.2 : PGIC		481
Anhang 4-G.1.2.1 : PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum), chronischer Schmerz – FAS.....		481
Anhang 4-G.1.2.2 : PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum), chronischer Schmerz – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung		482
Anhang 4-G.1.2.3 : PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum), Schmerzspitze – FAS		483
Anhang 4-G.1.2.4 : PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum), Schmerzspitze – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung		484
Anhang 4-G.1.2.5 : PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation), chronischer Schmerz – FAS		485
Anhang 4-G.1.2.6 : PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation), chronischer Schmerz – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung.....		486
Anhang 4-G.1.2.7 : PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation), Schmerzspitze – FAS		487
Anhang 4-G.1.2.8 : PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation), Schmerzspitze – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung		488
Anhang 4-G.1.3 : PGIS.....		489
Anhang 4-G.1.3.1 : PGIS, chronischer Schmerz – FAS.....		489
Anhang 4-G.1.3.2 : PGIS, chronischer Schmerz – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung		490
Anhang 4-G.1.3.3 : PGIS, Schmerzspitze – FAS		491
Anhang 4-G.1.3.4 : PGIS, Schmerzspitze – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung		492
Anhang 4-G.1.4 : PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch		493

Anhang 4-G.1.4.1 : PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch – FAS	493
Anhang 4-G.1.4.2 : PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung	494
Anhang 4-G.1.5 : PII-pNF	495
Anhang 4-G.1.5.1 : PII-pNF – FAS	495
Anhang 4-G.1.5.2 : PII-pNF – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung ...	496
Anhang 4-G.1.6 : EQ-5D VAS	497
Anhang 4-G.1.6.1 : EQ-5D VAS – FAS	497
Anhang 4-G.1.6.2 : EQ-5D VAS – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung	498
Anhang 4-G.1.7 : PROMIS	499
Anhang 4-G.1.7.1 : PROMIS – FAS	499
Anhang 4-G.1.7.2 : PROMIS – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung .	500
Anhang 4-G.1.8 : PlexiQoL	501
Anhang 4-G.1.8.1 : PlexiQoL – FAS	501
Anhang 4-G.1.8.2 : PlexiQoL – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung .	502
Anhang 4-G.1.9 : PedsQL NF1	503
Anhang 4-G.1.9.1 : PedsQL NF1 – FAS	503
Anhang 4-G.1.9.2 : PedsQL NF1 – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung	504
Anhang 4-G.2 : Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term	505
Anhang 4-G.2.1 : UE jeglichen Schweregrads	505
Anhang 4-G.2.2 : Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	536
Anhang 4-G.2.3 : Schwerwiegende UE	540
Anhang 4-G.2.4 : Therapieabbruch aufgrund von UE	541
Anhang 4-G.3 : Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	544
Anhang 4-G.3.1 : AESI jeglichen Schweregrads	544
Anhang 4-G.3.2 : Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3)	548
Anhang 4-G.3.3 : Schwerwiegende AESI	552
Anhang 4-G.3.4 : AESI – Subgruppen	556
Anhang 4-G.3.4.1 : AESI jeglichen Schweregrads	557
Anhang 4-G.3.4.1.1 : AESI - Kardiale Toxizität	557
Anhang 4-G.3.4.1.2 : AESI - Hepatotoxizität	573
Anhang 4-G.3.4.1.3 : AESI – Muskuläre Toxizität	580
Anhang 4-G.3.4.1.4 : AESI – Okulare Toxizität	606
Anhang 4-G.3.4.2 : Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3)	607
Anhang 4-G.3.4.3 : Schwerwiegende AESI	608
Anhang 4-G.4 : Werte im Studienverlauf	609
Anhang 4-G.4.1 : PAINS-pNF	609
Anhang 4-G.4.1.1 : PAINS-pNF, chronischer Schmerz	609
Anhang 4-G.4.1.2 : PAINS-pNF, Schmerzspitze	617
Anhang 4-G.4.2 : PGIC	625
Anhang 4-G.4.2.1 : PGIC, chronischer Schmerz und Schmerzspitze	625
Anhang 4-G.4.3 : PGIS	642
Anhang 4-G.4.3.1 : PGIS chronischer Schmerz und Schmerzspitze – Verteilungstabelle	642

Anhang 4-G.4.3.2 : PGIS, chronischer Schmerz – Verschiebungstabelle.....	648
Anhang 4-G.4.3.3 : PGIS, Schmerzspitze – Verschiebungstabelle	653
Anhang 4-G.4.4 : PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch	658
Anhang 4-G.4.4.1 : PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch – Veränderung zu Baseline	658
Anhang 4-G.4.4.2 : PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch – Werte im Studienverlauf	664
Anhang 4-G.4.5 : PII-pNF – FAS.....	670
Anhang 4-G.4.6 : EQ-5D VAS.....	676
Anhang 4-G.4.7 : PROMIS	680
Anhang 4-G.4.8 : PlexiQoL.....	684
Anhang 4-G.4.9 : PedsQL NF1	688
Anhang 4-G.5 : Begleitmedikation in der Studie KOMET	692
Anhang 4-G.5.1 : Erlaubte Begleitmedikation in der Studie KOMET	692
Anhang 4-G.5.2 : Nicht erlaubte Begleitmedikation in der Studie KOMET	835

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	24
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib/BSC auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie KOMET – RCT	25
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-4: Subgruppenmerkmale und zugehörigen Merkmalsausprägungen in der Studie KOMET – RCT	98
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	109
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – Studie KOMET – RCT	112
Tabelle 4-12: Demographische Charakteristika (FAS) – Studie KOMET – RCT	113
Tabelle 4-13: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline – NF1 Diagnose und Zielläsion (FAS) – Studie KOMET – RCT	114
Tabelle 4-14: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline – Nicht-Zielläsion (FAS) – Studie KOMET – RCT	117
Tabelle 4-15: Dosierungsvorgaben von Selumetinib nach Körperoberfläche in der Studie KOMET – RCT	121
Tabelle 4-16: Verbote und Einschränkungen hinsichtlich Begleittherapien in der Studie KOMET – RCT	122
Tabelle 4-17: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer mit der randomisierten Studienmedikation – Studie KOMET – RCT	125
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamt mortalität“ – RCT	131

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamt mortalität“ (Randomised Periodic SAF) aus der Studie KOMET – RCT	133
Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Volumenänderung der Zielläsion“ – RCT	135
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion – Veränderung im Vergleich zu Baseline“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	137
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion – Beste erreichte prozentuale Volumenänderung“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	141
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenreduktion der Zielläsion – Patienten mit einer Verringerung der Zielläsion um $\geq 20\%$ zu Zyklus 12, Tag 28“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	142
Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ – RCT	144
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	146
Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – Objektive Ansprechrate (ORR)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	147
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	148
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – Zeit bis zur Progression (TTP) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	150
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	152
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – Bestes objektives	154
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – Dauer des Ansprechens (DOR) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	155
Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz anhand PAINS-pNF“ – RCT .	158
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	159
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung des chronischen Schmerzes“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	160
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung der Schmerzspitze“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	167
Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ – RCT	173

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	176
Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz anhand PGIC“ – RCT	182
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	184
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung des chronischen Schmerzes“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	185
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung der Schmerzspitze“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	192
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verbesserung/Verschlechterung des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	199
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verbesserung/Verschlechterung der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	202
Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz anhand PGIS“ – RCT	205
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	206
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung des chronischen Schmerzes“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	207
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung der Schmerzspitze“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	211
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz anhand der Schmerzmedikation“ – RCT	216
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	218
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	219
Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF“ – RCT	230
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	231

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung $\geq 0,9$ Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	232
Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS“ – RCT	237
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	238
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT.....	239
Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS“ – RCT	244
Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	245
Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	247
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL“ – RCT	252
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	253
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	254
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität PedsQL“ – RCT	259
Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	260
Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	261
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT	266
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	267
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (Randomised Period SAF) aus der Studie KOMET – RCT	268
Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT“ – RCT.....	271
Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	272

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT“ (Randomised Period SAF) aus der Studie KOMET – RCT	274
Tabelle 4-77: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie KOMET – RCT ..	281
Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Studie KOMET – RCT.....	291
Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	302
Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	306
Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion – Beste erreichte prozentuale Volumenänderung“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	320
Tabelle 4-82: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze um $\geq 1,5$ Punkte (Hauptanalyse) bzw. ≥ 2 Punkte (Sensitivitätsanalyse)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	321
Tabelle 4-83: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT.....	324
Tabelle 4-84: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verbesserung der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28 – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	327
Tabelle 4-85: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes (Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	328
Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	330
Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes basierend auf der Bewertung des Prüfarztes“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	332
Tabelle 4-88: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 0,9$ Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT.....	334
Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 5,85$ Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	337
Tabelle 4-90: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um $\geq 2,7$ Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT.....	339
Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ (Randomised Period SAF) aus der Studie KOMET – RCT	344

Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	347
Tabelle 4-93: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	348
Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	348
Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	349
Tabelle 4-96: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	349
Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	351
Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	352
Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	352
Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	353
Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	355
Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	355
Tabelle 4-103: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib/BSC auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie KOMET ..	359
Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	378
Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	407
Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KOMET	436

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Algorithmus zur Veränderung der PN-Schmerzmedikation.....	66
Abbildung 4-2: Modifizierte WHO-Schmerzskala [12].....	69
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Abbildung 4-4: Design der Studie KOMET	120
Abbildung 4-5: „Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	140
Abbildung 4-6: „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	140
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Ansprechen – Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT.....	149
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Ansprechen – Zeit bis zur Progression (TTP) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	151
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Ansprechen – Progressionsfreies Überleben (PFS) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	153
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Ansprechen – Dauer des Ansprechens (DOR) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	156
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um $\geq 1,5$ Punkte – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT.....	163
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte – Sensitivitätsanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT.....	164
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um $\geq 1,5$ Punkte – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT.....	165
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte – Sensitivitätsanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT.....	166
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze um $\geq 1,5$ Punkte (Hauptanalyse) bzw. ≥ 2 Punkte (Sensitivitätsanalyse)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	170
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze um $\geq 1,5$ Punkte (Hauptanalyse) bzw. ≥ 2 Punkte (Sensitivitätsanalyse)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT.....	171
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT.....	178

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Sensitivitätsanalyse I“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	179
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Sensitivitätsanalyse II“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	180
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	188
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes – Sensitivitätsanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	189
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	190
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes – Sensitivitätsanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	191
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	195
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze – Sensitivitätsanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	196
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	197
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze – Sensitivitätsanalyse“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	198
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes (Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	209
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes (Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	210

Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze (Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	213
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Schmerzspitze (Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	214
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um $\geq 0,5$ Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	222
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	223
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	224
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	225
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	226
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz basierend auf der Bewertung des Prüfarztes“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	227
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz basierend auf der Bewertung des Prüfarztes“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	228
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 0,9$ Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	234
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 0,9$ Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	235
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	241
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	242

Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 5,85$ Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	249
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	250
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 2,7$ Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	256
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	257
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	263
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	264
Abbildung 4-49: „Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml) – Subgruppenanalyse Volumen der Zielläsion zu Baseline (Darstellung von oben nach unten: 0 bis < 54 ; 54 bis < 333 ; ≥ 333)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	305
Abbildung 4-50: „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%)“ – Subgruppenanalyse Geschlecht (Darstellung von oben nach unten: Männlich; Weiblich)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	311
Abbildung 4-51: „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%) – Subgruppenanalyse Abstammung (Darstellung von oben nach unten: Asiatisch; Weiß; Andere)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	313
Abbildung 4-52: „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Subgruppenanalyse Geographische Region (Darstellung von oben nach unten: Nordamerika; Europa; Asien; Rest der Welt)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	315
Abbildung 4-53: „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%) – Subgruppenanalyse Lokalisation der Zielläsion (Darstellung von oben nach unten: Extremitäten; Kopf/Hals; Rumpf/Extremitäten; Rumpf“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	317
Abbildung 4-54: „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%) – Subgruppenanalyse Geographische Region (Stratifikation) (Darstellung von oben nach unten: China; Japan; Europa; Rest der Welt)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	319
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze Punkte (Hauptanalyse) bzw. ≥ 2 Punkte (Sensitivitätsanalyse) – Subgruppenanalyse Lokalisation der Zielläsion (Darstellung von oben nach unten: Extremitäten; Kopf/Hals; Rumpf/Extremitäten; Rumpf)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	323

Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes – Hauptanalyse – Subgruppenanalyse Geographische Region (Darstellung von oben nach unten: Nordamerika; Europa; Asien; Rest der Welt)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT.....	326
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes (Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie – Subgruppenanalyse Geschlecht (Darstellung von oben nach unten: Männlich; Weiblich)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT.....	329
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt – Subgruppenanalyse Geschlecht (Darstellung von oben nach unten: Männlich; Weiblich)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	331
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes basierend auf der Bewertung des Prüfarztes – Subgruppenanalyse Alter (Darstellung von oben nach unten: 18 bis < 30; 18 bis < 65)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	333
Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 0,9$ Punkte – Subgruppenanalyse Lokalisation der Zielläsion (Darstellung von oben nach unten: Extremitäten; Kopf/Hals; Rumpf/Extremitäten; Rumpf)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	336
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 5,85$ Punkte – Subgruppenanalyse Geschlecht (Darstellung von oben nach unten: Männlich; Weiblich)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	338
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um $\geq 2,7$ Punkte – Subgruppenanalyse Geschlecht (Darstellung von oben nach unten: Männlich; Weiblich)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	341
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um $\geq 2,7$ Punkte – Subgruppenanalyse Geographische Region (Stratifikationsfaktor) (Darstellung von oben nach unten: China; Japan; Europa, Rest der Welt)“ (FAS) aus der Studie KOMET – RCT	343
Abbildung 4-64: Patientenfluss zur Studie KOMET – DCO2	434

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. Adverse Events of Special Interest)
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANCOVA	Analysis of covariance
AST	Aspartataminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
BID	Zweimal täglich
BOR	Bestes objektives Ansprechen (engl. Best Objective Response)
BSC	Best-Supportive-Care
cCR	Bestätigtes vollständiges Ansprechen (engl. confirmed complete response)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
cPR	Bestätigtes partielles Ansprechen (engl. confirmed partial response)
CR	Vollständiges Ansprechen (engl. Complete Response)
CRO	Contract research organisation
CSR	Central serous retinopathy
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom
DCO	Datenschnitt (engl. data cut-off)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response)
ECHO	Echokardiogramm
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	Electronic case report form
e-Diary	elektronisches Tagebuch
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur

Abkürzung	Bedeutung
EoT	End of Treatment
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5-Dimension 5-level
ES	Effektstärke (engl. Effect size)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FAS	Full Analysis Set
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health related quality of life
ICC	Intraklassen-Korrelationskoeffizient (engl. Intraclass Correlation Coefficient)
ICR	Unabhängige zentrale Überprüfung (engl. Independent central review)
ICTRP Search Portal	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
LLN	Lower limit of normal
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase)
mg	Milligramm
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MMRM	Mixed Model for Repeated Measures
MPNST	Maligner peripherer Nervenscheidentumor (engl. Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison

Abkürzung	Bedeutung
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NRS-11	Numerical Rating Scale-11
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OAT	Organic Anion Transporter
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrage (engl. Objective Response Rate)
PAINS-pNF	PAin INTensity Scale for Plexiform Neurofibroma
PD	Krankheitsprogression (engl. Progressive Disease)
PedsQL	Paediatric Quality of Life Inventory
PF	Itembank Physical Function
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. Progression-free Survival)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PII-pNF	Pain Interference Index for Plexiform Neurofibroma
PlexiQoL	Plexiform Neurofibroma Quality of Life scale
PN	Plexiformes Neurofibrom
PR	Partielles Ansprechen (engl. Partial Response)
PRO	Patient-Reported Outcome
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Preferred Term
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation in Solid Tumors
REiNS	Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis
RPED	Retinale Pigmentepithelablösung (engl. Retinal Pigment Epithelial Detachment)
RR	Relatives Risiko

Abkürzung	Bedeutung
RVO	Retinaler Venenverschluss (engl. Retinal Vein Occlusion)
SAF	Safety Analysis Set
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (engl. Stable Disease)
SE	Standardfehler (engl. Standard Error)
SF-36	Short Form 36 Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (engl. System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes UE
TEAE	Treatment-emergent adverse event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-Event
TTP	Zeit bis zur Progression (engl. Time to Progression)
TTPP	Time to pain palliation
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (engl. Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organisation
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis 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).

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Der Wirkstoff Selumetinib (Koselugo®) ist zugelassen bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) [1]. Die vorliegende Nutzenbewertung betrifft die Indikationserweiterung von Selumetinib auf die erwachsene Patientenpopulation. Die diesbezügliche Zulassungserweiterung erfolgte seitens der Europäischen Kommission am 24.10.2025 [2]. Das Committee for Orphan Medicinal Products bestätigte die Orphan Drug Designation von Selumetinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) [3].

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 zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) abgeleitet.

Vom G-BA wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet (AWG) „Best-Supportive-Care“ (BSC) als zVT festgelegt [4].

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung lautet daher wie folgt:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib (Koselugo®) als Monotherapie bei der Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte entsprechend den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis der bestverfügbaren Evidenz gegenüber BSC?

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, international und doppelblind durchgeführten Phase-III-Zulassungsstudie **KOMET**.

Datenquellen

Die Studie **KOMET** ist die einzige randomisierte Studie im Anwendungsgebiet, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, und wird entsprechend zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. 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 (engl. data cut-off, DCO) (siehe 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 in Anhang 4-I dargestellt. Für die randomisierte Phase ergaben sich die in Tabelle 4-2 dargestellten Ergebnisse.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation relevanter Studien zur Beantwortung der oben formulierten Fragestellung wurden die in Tabelle 4-3 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1: Erwachsene ab 18 Jahren mit Neurofibromatose Typ 1 und symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen	A1: Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2: Therapie mit Selumetinib gemäß Fachinformation	A2: Andere Intervention als E2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3: Best-Supportive-Care	A3: Andere Vergleichstherapie als E3
Endpunkte	E4: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	A4: Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit
Studiendesign	E5: Randomisierte kontrollierte Studie	A5: Andere Studientypen als E5
Studiendauer	E6: Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt	A6: Nicht zutreffend
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Poster, Letter, Editorial, Errata, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen, Kostenanalysen
Studienstatus	E8: Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	A8: Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib basiert auf der Zulassungsstudie **KOMET**. Die Studie **KOMET**, eine randomisierte kontrollierte Vergleichsstudie, entspricht dem höchsten Evidenzgrad (Evidenzstufe 1b) [5]. Zur Bewertung der Aussagekraft der Studie **KOMET** wurde das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunkt-spezifisch untersucht. Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5), wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

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 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 in Anhang 4-I dargestellt. Für die randomisierte Phase ergaben sich die in Tabelle 4-2 dargestellten Ergebnisse.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib/BSC auf Endpunktebene – Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **KOMET** – RCT

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
<i>Volumenänderung der Zielläsion/Ansprechen</i>		
Volumenänderung der Zielläsion	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	
	91,55 % vs. 95,95 % LS Mean Differenz: -59,13 [-82,48; -35,77]; < 0,001 Hedges' g: -0,76 [-1,12; -0,41]	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
	27,5 % vs. 3,8 % RR: 7,27 [1,74; 30,42]; < 0,001	
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	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um ≥ 1,5 Punkte – Hauptanalyse	
	4,41 % vs. 10,81 % 0,36 [0,09; 1,34]; 0,159	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
	38,24 % vs. 23,61 % HR: 1,90 [1,02; 3,56]; 0,067	
	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes^d – Hauptanalyse	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Schmerz anhand PGIC 1 - chronischer Schmerz	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 % 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 %	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
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	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	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 $\geq 0,5$ 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	
	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	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	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 $\geq$ 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 $\geq$ 15 Punkte	
	35,94 % vs. 21,13 % HR: 1,85 [0,96; 3,55]; 0,070	
Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq$ 5,85 Punkte	Zusatznutzen nicht belegt
	40,63 % vs. 40,85 %	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
	Dauerhafter Therapieabbruch aufgrund von UE	
	12,68 % vs. 6,76 % RR: 1,88 [0,66; 5,33]; 0,269	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
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	
	15,49 % vs. 4,05 % RR: 3,82 [1,11; 13,13]; 0,025	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	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	

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		

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

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 Tumervolumenreduktion 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 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (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 vollständigem Ansprechen und bestätigtem partiellem Ansprechen, 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 „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 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 konnten in der Studie **KOMET** durch die Behandlung mit Selumetinib Schmerzen ursächlich anstatt nur symptomatisch behandelt werden. 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.

In der Gesamtsicht 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 Tumorumfanges 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 vergleichenden, 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 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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Der Wirkstoff Selumetinib (Koselugo®) ist zugelassen bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) [1]. Die vorliegende Nutzenbewertung betrifft die Indikationserweiterung von Selumetinib auf die erwachsene Patientenpopulation. Die diesbezügliche Zulassungserweiterung erfolgte seitens der Europäischen Kommission am 24.10.2025 [2]. Das Committee for Orphan Medicinal Products bestätigte die Orphan Drug Designation von Selumetinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) [3].

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 G-BA vom 14. Oktober 2025, der Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zVT abgeleitet.

Vom G-BA wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet „Best-Supportive-Care“ als zVT festgelegt [4].

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung lautet daher wie folgt:

Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Selumetinib (Koselugo®) als Monotherapie bei der Behandlung von Erwachsenen mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte entsprechend den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit auf Basis der bestverfügbaren Evidenz gegenüber BSC?

Die Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Basis der randomisierten, placebokontrollierten, multizentrischen, international und doppelblind durchgeführten Phase-III-Zulassungsstudie **KOMET**.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Zur Identifikation relevanter Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurden die in Tabelle 4-3 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien definiert.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Patientenpopulation	E1: Erwachsene ab 18 Jahren mit Neurofibromatose Typ 1 und symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen	A1: Andere Patientenpopulation als E1
Intervention	E2: Therapie mit Selumetinib gemäß Fachinformation	A2: Andere Intervention als E2
Zweckmäßige Vergleichstherapie	E3: Best-Supportive-Care	A3: Andere Vergleichstherapie als E3
Endpunkte	E4: Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	A4: Keine Daten zu einem patientenrelevanten Endpunkt in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit
Studiendesign	E5: Randomisierte kontrollierte Studie	A5: Andere Studientypen als E5
Studiendauer	E6: Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt	A6: Nicht zutreffend
Publikationstyp	E7: Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A7: (Konferenz-)Abstract, Survey, Note, Poster, Letter, Editorial, Errata, Registereintrag ohne berichtete Ergebnisse, Studie ohne Ergebnisbericht/Studienbericht, Übersichtsarbeit, Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, gepoolte Analysen, Kostenanalysen
Studienstatus	E8: Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen	A8: Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Patientenpopulation

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur solche Studien eingeschlossen, deren Patientenpopulation dem vorliegend zu bewertenden Anwendungsgebiet entspricht.

Intervention

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur solche Studien eingeschlossen, in denen Selumetinib gemäß den Angaben der Fachinformation verabreicht wurde [1].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet „Best-Supportive-Care“ (BSC) als zVT festgelegt [4]. Als „Best-Supportive-Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet [4].

Endpunkte

Im Sinne von § 3 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA [5] wurden nur solche Studien eingeschlossen, in denen mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit erhoben wurde.

Studiendesign

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde nach randomisierten kontrollierten Studien recherchiert, da diese laut G-BA VerfO die höchste Evidenzstufe (1b) besitzen [5].

Studiendauer

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Studien jedweder Studiendauer berücksichtigt.

Publikationstyp

Es wurden nur solche Publikationstypen berücksichtigt, die hinreichende Informationen zur Beurteilung der Studienmethodik bzw. -ergebnisse liefern.

Studienstatus

Rekrutierende, abgeschlossene oder laufende Studien ohne verfügbare Ergebnisse wurden in die vorliegende Nutzenbewertung nicht eingeschlossen.

Da durch die systematische Informationsbeschaffung eine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5) wurde auf Recherchen nach niedrigerer Evidenzstufe verzichtet.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die

Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle

Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in den Datenbanken MEDLINE (über Pubmed), EMBASE (über Ovid) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) am 20.08.2025 (MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials) und am 01.09.2025 (Embase) durchgeführt. Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Es wurden keine zeitlichen oder sprachlichen Einschränkungen vorgenommen. Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurden in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE validierte Suchfilter verwendet. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei

indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Zur Identifizierung relevanter Studien wurden die Studienregister [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR; www.clinicaltrialsregister.eu) und Clinical Trials Information System (CTIS; <https://euclinicaltrials.eu/>) nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Die Suche erfolgte am 21.08.2025.

Zudem wurde im AMIce (<https://portal.dimdi.de/amguifree/>) und Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) nach weiteren Einträgen zu den als relevant identifizierten Studien gesucht. Die Suche erfolgte am 21.08.2025.

Die Suchstrategien für die Suche in den Studienregistern sind in Anhang 4-B beschrieben und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Auf die Suche im ICTRP Search Portal wurde gemäß IQWiG verzichtet [6].

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Suche nach Einträgen, die bereits über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche identifiziert wurden, erfolgte am 21. August 2025. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliografische Literaturrecherche

Im ersten Schritt wurden die Publikationen bzw. Studien, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, um Duplikate bereinigt. Anschließend wurden die

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Publikation/Studie basierend auf Titel und Abstracts sowie anschließend anhand der Volltexte gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Die Bewertung wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Im Falle von Abweichungen in der Bewertung wurden diese bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert. Wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren und keines der Ausschlusskriterien zutraf, wurde die identifizierte Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen.

Suche in Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken

Die in der Registersuche identifizierten Studieneinträge wurden anhand den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander bewertet. Wenn Bewertungen nicht übereinstimmten, wurden diese bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Falls kein Konsens erzielt werden konnte, wurde ein dritter Reviewer konsultiert. Die identifizierte Studie wurde in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen, wenn alle Einschlusskriterien erfüllt waren und keines der Ausschlusskriterien zutraf.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der in diesem Dossier eingeschlossenen Studie wurde das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch untersucht. Die Bewertung der Studie erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienbericht, dem Studienprotokoll sowie dem statistischen Analyseplan. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene richtete sich nach den oben beschriebenen Anforderungen und den Kriterien in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Bei der Zulassungsstudie **KOMET** handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie. Die Charakteristika der Studie wurden auf Basis des klinischen Studienberichts [7], der klinischen Studienprotokolle [8–10] und der statistischen Analysepläne [11, 12] anhand der Anforderungen des CONSORT-Statements in Anhang 4-E dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der randomisierten kontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie **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 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 in Anhang 4-I dargestellt.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

In der Studie **KOMET** wurden demographische und krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in den Studien eingeschlossenen Patienten zu beschreiben. Hierbei wurden folgende Parameter berücksichtigt:

- Demographische Charakteristika
 - Alter
 - Geschlecht
 - Abstammung
 - Ethnie
 - Geographische Region
- Krankheitsspezifische Charakteristika
 - Zeit seit der Diagnose von NF1 bis zum Start der Studienintervention
 - Zeit seit der Diagnose des inoperablen PN bis zum Start der Studienintervention
 - Gründe für die Inoperabilität des PN
 - Diagnostische Kriterien für NF1
 - Volumen der Zielläsion

- Lokalisation der Zielläsion
- Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik
- Morbiditätskategorie der Zielläsion
- Anzahl der von der Zielläsion hervorgerufenen Morbiditäten
- PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline
- Jegliche Nicht-Zielläsion
- Lokalisation der Nicht-Zielläsion
- Von der Nicht-Zielläsion hervorgerufene Symptomatik
- Morbiditätskategorie der Nicht-Zielläsion

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 3 Abs. 1 und Abs. 2 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA [5] werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Operationalisierung

Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der Studie **KOMET** anhand der Gesamtzahl an aufgetretenen Todesfällen operationalisiert, welche unter der Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo während der randomisierten Phase einschließlich der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen aufgetreten sind. Die Erhebung fand somit über die UE mit Todesursache statt.

Patientenrelevanz

Die Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patienten mit NF1 liegt bei 54–59 Jahren, sodass in der hier vorliegenden Indikationserweiterung mit einer gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöhten Mortalität zu rechnen ist [13].

Für weitere Informationen zur Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität der UE-Erhebung sei auf Abschnitt 4.2.5.2.2.4 verwiesen.

4.2.5.2.2.2 Morbidität

4.2.5.2.2.2.1 Volumenänderung der Zielläsion

Operationalisierung

PN weisen variable Größe und häufig sehr komplexe (nicht sphärische) Form auf. Aus diesem Grund sind herkömmliche eindimensionale (engl. Response Evaluation in Solid Tumors, RECIST) oder zweidimensionale (Response Assessment in Neuro-Oncology, RANO) Methoden, um Änderungen der Tumorgöße und somit des Tumoransprechens zu bestimmen, nur sehr bedingt für die Beurteilung der PN geeignet. Neben der Erfassung der komplexen Struktur und Größe dient die Volumetrie auch zur Messung der Wachstumsgeschwindigkeit. Um auch kleine relevante Änderungen in der Tumorgöße zuverlässig und reproduzierbar bestimmen zu können, wird in der vorliegenden Indikation das Volumen der PN mittels volumetrischer Magnetresonanztomographie (MRT) bestimmt. Im Jahr 2004 wurde ein automatisiertes Verfahren auf Basis von MRT-Scans entwickelt, das durch den Vergleich manueller und automatisierter Volumenberechnungen zweier unabhängiger Beobachter validiert wurde [14]. Diese Methode eignet sich für die Volumenbestimmung für den Großteil der PN, unabhängig von deren Größe, Form und Lokalisation.

Von einer internationalen Arbeitsgruppe (REiNS) wurden im Jahr 2013 Konsensempfehlungen für die Bildgebung von PN herausgegeben, in denen die volumetrische Analyse von PN mittels MRT gegenüber allen anderen MRT-Analysetechniken als vorzuziehen empfohlen wurde. Die MRT mit volumetrischer Analyse wird empfohlen, um Veränderungen der PN-Größe in klinischen Studien sensitiv und reproduzierbar zu bewerten. Die volumetrische Analyse erfordert die Einhaltung spezifischer Bildgebungsempfehlungen. Dabei wurde eine Volumenänderung von 20 % gewählt, um eine Verringerung oder Vergrößerung der PN-Größe anzuzeigen [15]. In der Studie **KOMET** wurde das Tumolvolumen anhand von volumetrischen MRT-Scans analysiert. Das Volumen der Zielläsion wurde gemäß den Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)-Kriterien bestimmt [10].

Das Ausmaß der PN bei Patienten mit NF1 kann sehr groß sein, sodass möglicherweise nicht alle PN mit volumetrischer MRT ausgewertet werden können. In der Studie **KOMET** musste der Prüfarzt vor Beginn der Behandlung eine einzelne Zielläsion auswählen. Die Zielläsion war definiert als das klinisch relevanteste PN, das durch eine volumetrische MRT-Analyse messbar war. Wenn es ein zweites PN gab, das ebenfalls als klinisch relevant angesehen wurde, konnte der Prüfarzt dieses als Nicht-Zielläsion auswählen. Dabei konnte nur eine Nicht-Zielläsion ausgewählt werden. Nicht-Zielläsionen mussten ebenfalls messbar sein. Die von AstraZeneca beauftragte CRO für die Bildgebung analysierte die Zielläsion und die Nicht-Zielläsion (sofern zutreffend). Die Behandlung der Teilnehmer basierte jedoch auf den Ergebnissen der PN-Bewertungen, die vom Prüfarzt unter Verwendung seiner üblichen Behandlungsmethoden durchgeführt wurden.

Die MRT-Bilder, einschließlich der Scans bei außerplanmäßigen Visiten, wurden fortlaufend gesammelt und an eine von AstraZeneca beauftragte CRO für die Bildgebung gesendet. Diese war zuständig für die Qualitätskontrolle, Speicherung und Übermittlung an den ICR (siehe

unten). Die Details zur Lage der Zielläsion (klinisch relevantestes PN) und zur Lage des Nicht-Zielläsion (falls relevant) wurden ebenfalls erfasst und dem unabhängigen Prüfer zur Verfügung gestellt. Zur Beurteilung der Wirksamkeit gemäß den REiNS-Kriterien wurde eine unabhängige zentrale Überprüfung (ICR) der Bilder durchgeführt. In der Regel wurden die Ergebnisse des ICR nicht an die Prüfarzte weitergegeben, ebenso die Ergebnisse der PN-Bewertungen der Prüfarzte nicht an die zentralen Reviewer. Wenn der Prüfarzt jedoch aufgrund eines Verdachts auf Progression während der randomisierten Phase eine Entblindung beantragte und der Antrag als angemessen erachtet wurde, wurden die entsprechenden MRT-Scans durch ICR gemäß den REiNS-Kriterien bewertet. Eine Entblindung war nur zulässig, wenn der Teilnehmer gemäß der Feststellung des ICR eine Progression in der Bildgebung aufwies. Wenn der Teilnehmer Placebo erhalten hatte, durfte er zur Behandlung mit Selumetinib wechseln. Falls ein Studienteilnehmer eine Resektion der Zielläsion hatte und in der Studie verblieb, wurden weiterhin MRT-Aufnahmen gesammelt.

Erhebung

Eine Bewertung der Krankheitsprogression mittels volumetrischem MRT fand zum Screening und während der randomisierten Phase (einschließlich End of Treatment (EoT)-Visite) am Ende der Zyklen 4, 8 und 12 (jeweils Tag 28) statt. Nach der randomisierten Phase wurde am Ende des Zyklus 16 sowie in regelmäßigen Abständen bis zum Ende der Studienteilnahme ein MRT durchgeführt.

Die Visite zum Ende der Studienbehandlung wurde für Patienten durchgeführt, die die Studienbehandlung aus irgendeinem Grund (außer Tod, lost to follow-up oder Widerruf der Einwilligung) permanent abgebrochen hatten. Die Visite zum Ende der Studienbehandlung sollte so bald wie möglich nach der Entscheidung über den endgültigen Abbruch der Behandlung durchgeführt werden. Wenn das EoT > 30 Tage nach der letzten Behandlungsdosis stattfand, konnte dieses auch als Visite zum 30-Tage Sicherheits-follow-up herangezogen werden.

Wenn eine außerplanmäßige Bewertung (z. B. zur Untersuchung klinischer Anzeichen/Symptome einer Progression) durchgeführt wurde und der Patient keine Progression aufwies, mussten die nachfolgenden Untersuchungen bei der nächsten geplanten Visite durchgeführt werden. Alle volumetrischen MRT-Scans sollten in Bezug auf den ersten Tag des ersten Behandlungszyklus (Zyklus 1, Tag 1) durchgeführt werden. Das bedeutet, der Zeitplan der MRT-Scans sollte sich bei einer Dosisunterbrechung oder im Falle von Verzögerungen bei vorherigen Scans nicht ändern.

Auswertung

Für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ werden jeweils folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- Kontinuierliche Analyse

- Absolute/prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline
- Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion
- Binäre Analyse
 - Patienten mit einer Volumenreduktion der Zielläsion um $\geq 20\%$ im Vergleich zu Baseline

Patientenrelevanz

Die Reduktion des Tumorumfanges stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, was der diesbezüglichen Einstufung durch den G-BA in der Nutzenbewertung von Selumetinib entspricht. So führt der G-BA aus: „Aufgrund der besonderen Ausprägungen der Erkrankung zu denen neben äußerlich sichtbaren Tumoren auch tumorbedingte Entstellungen und Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumoren gehören können, ist die Verkleinerung des Tumorumfanges in dieser Situation als ein wichtiges Therapieziel anzusehen“ [16].

Die Relevanz dieses Therapieziels wird dadurch verdeutlicht, dass sich sowohl eine spontane Verkleinerung der PN, als auch ein spontanes Verschwinden der im Zusammenhang mit PN verbundenen Symptome als äußerst unwahrscheinlich erwiesen haben [17]. Zudem wird berichtet, dass die Größe der PN (Volumen) mit der Symptomatik hinsichtlich Schmerz und motorischen Einschränkungen verbunden ist [17]. Durch das Volumen, welches die PN einnehmen, werden je nach Lokalisation eine Vielzahl von Symptomen ausgelöst, welche die Patienten in ihrem Alltag sehr stark körperlich einschränken und psychisch belasten können [17–19]. So können PN, in Abhängigkeit von Größe, Lage und Ausmaß der Beeinträchtigung des umliegenden Gewebes, erhebliche Komplikationen verursachen, wie z. B. Schmerzen, Atemwegsobstruktion, Sehstörungen, Rückenmarkskompression, Verlust der Mobilität, Schließmuskel-/Blasenfunktionsstörungen und Blutungen [20, 21]. Schmerzen zählen dabei zu den wichtigsten Symptomen von NF1 [22]. PN verursachen häufig Schmerzen, die trotz analgetischer Therapie auch den Alltag der Patienten deutlich einschränken [23] und die Erfüllung grundlegender menschlicher Bedürfnisse beeinträchtigen können. Entsprechend stellen Schmerzen für den Patienten eine außerordentliche Belastung dar. Im Erwachsenenalter ist dabei ein deutlich größerer Anteil der NF1-assoziierten plexiforme Neurofibrome symptomatisch [24]. Unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten sich bei den Erhebungen mit verschiedenen Instrumenten statistisch signifikante Verbesserungen (Abschnitt 4.3.1.3.1.2.1, Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2, Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3, Abschnitt 4.3.1.3.1.2.5, Abschnitt 4.3.1.3.1.2.6 und Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7).

Die verschiedenen Symptome lassen sich bei Patienten mit PN bei NF1 anhand des MRT-Wachstumsmuster ableiten. Dieses kann in drei charakteristische Wachstumsmuster klassifiziert werden: Oberflächliche PN bleiben auf Haut und Unterhaut beschränkt und verursachen hauptsächlich ästhetische Probleme. Verdrängende PN wachsen entlang der

Hauptnerven mit multinodulären, gut definierten Grenzen und führen zu ästhetischen Problemen und Schmerzen. Invasive PN dringen in Muskeln, Faszien und umgebendes Gewebe ein und verursachen vorwiegend funktionelle Defizite und Entstellungen. Die meisten invasiven PN treten im Gesichts-, Kopf- und Halsbereich auf, während verdrängende PN häufiger in der Wirbelsäule zu finden sind. 82 % der verdrängenden und 73 % der invasiven PN sind größer als 10 cm im Durchmesser [25].

Besonders hervorzuheben sind die, insbesondere durch oberflächlich sitzende PN verursachten, massiven Entstellungen der Patienten, wobei der Großteil der Patienten von solchen Entstellungen betroffen ist [17, 26]. PN, die im Kopf- oder Halsbereich auftreten, können verschiedene Grade kosmetischer und funktioneller Deformierungen bewirken und in schweren Fällen sogar das gesamte Gesicht der Patienten entstellen [27, 28]. Dies gilt auch für PN im Bereich der Augenhöhle und der Augenlider, welche eine Lidmuskelschwäche, ein Hervortreten des Augapfels, Wangenverformungen und Asymmetrie der Augenlider hervorrufen können und damit erhebliche Veränderungen des Erscheinungsbildes verursachen [29]. Dies hat erhebliche negative Konsequenzen auf das Selbstbild der Patienten. Sie finden sich unattraktiv und meiden soziale Kontakte [29, 30]. Dies führt zu einem hohen Maß an psychischem Stress und kann Depressionen auslösen [30, 31]. Depressionen bei Erwachsenen mit NF1 sind im Vergleich zur Normalbevölkerung häufiger. Depressive Symptome sind dabei ein wesentlicher Faktor für die Beeinträchtigung der Lebensqualität [32]. Ebenso können PN bei NF1-Patienten schwerwiegende physische, funktionelle und psychosoziale Folgen haben, was wiederum den Bedarf an verbesserten Behandlungsoptionen unterstreicht [33]. Die verschiedenen Einschränkungen, sei es durch Schmerzen, physische oder neurologische und funktionelle Beeinträchtigungen sowie die verminderte Lebensqualität legen nahe, dass plexiforme Neurofibrome entsprechend auch die Arbeitsfähigkeit erheblich einschränken können.

Die chirurgische Resektion gehört zu den grundsätzlichen therapeutischen Ansätzen in der Behandlung von PN. 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 [34]. Die Schwierigkeit bei PN liegt daher oft darin, sie adäquat operativ zu behandeln, ohne wichtige Nerven oder Blutgefäße zu schädigen. PN sind hoch-vaskularisiert, sodass eine Operation oft zu exzessiven Blutungen führen kann [35]. Die räumliche Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Grad der Vaskularität und Invasivität des PN sind wichtige Faktoren für die Beurteilung, in welchem Umfang eine Resektion eines PN durchgeführt werden kann. Man unterscheidet dabei drei Möglichkeiten:

- Das PN kann vollständig chirurgisch entfernt werden (vollständig resektabel).
- Das PN kann teilweise operativ entfernt werden (teilweise resektabel).

- Das PN kann aufgrund der mit der Operation verbundenen Risiken, durch die anatomische Lage und/oder aufgrund der Vaskularität, nicht entfernt werden (nicht resektabel).

Eine vollständige Resektion der PN ist nur bei wenigen Patienten möglich, da die chirurgische Entfernung häufig mit einer starken Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes einhergeht [26] und die starke Vaskularität der PN ein hohes Blutungsrisiko birgt [36–38]. Da PN intrafaszikulär, also innerhalb der Nervenscheiden, wachsen, ist bei der Entfernung des Tumors außerdem das Risiko einer Nervenschädigung oder versehentlichen Durchtrennung groß. Dies kann zu Gefühlsverlust, Muskelschwäche oder anderen neurologischen Störungen führen [25]. Da Neurofibrome tief in das Gewebe eindringen können, steigt das Risiko einer postoperativen Infektion. Eine solche Infektion kann mit Komplikationen verlaufen und einen längeren Krankenhausaufenthalt erfordern. Durch die zahlreichen Verästelungen und die Eindringtiefe in das umgebende Gewebe verbleiben selbst nach sorgfältiger Entfernung potenziell Tumorroste und der Tumor kann erneut wachsen [36, 39]. Die Problematik des erneuten Wachstums veranschaulicht die Kohortenstudie an 1.099 NF1-Patienten in Dänemark von Ejerskov et al. [33]: Bei erwachsenen Patienten wurden nur 63 % der operierten PN ein einziges Mal operiert, während 37 % mehrfache Eingriffe benötigten – ein Patient unterzog sich sogar 15 Operationen für ein einzelnes PN [33]. In Abhängigkeit von der Lokalisation und der Art des Wachstums ist im Erwachsenenalter meist nur eine partielle Resektion der PN möglich [40]. Gemäß einer retrospektiven Analyse von 491 NF1-Patienten betrug der Anteil symptomatischer, operabler PN 22,4 %, der Anteil symptomatischer, inoperabler PN hingegen 52,5% [41].

Insgesamt haben Betroffene mit PN einen immensen Leidensdruck und jede Reduktion des Tumorumfanges ist als Erfolg zu werten. Die chirurgische Resektion ist jedoch, wie beschrieben, in vielen Fällen nicht indiziert und mit entsprechenden Risiken verbunden. Selumetinib stellt die einzige verfügbare Option zur medikamentösen Behandlung dar, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit in einer internationalen multizentrischen, randomisierten, vergleichenden, doppelblinden Studie nachgewiesen wurden [42].

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Da die von den PN hervorgerufenen Beschwerden, direkt von den Patienten wahrgenommen werden, diese stark belasten, zu hohem psychischen Stress führen sowie unmittelbar Einschränkungen von Motorik, Sehfähigkeit oder Atmungsfähigkeit bedingen, wird die Verringerung des Volumens der PN als patientenrelevant eingestuft.

Validität

Im Jahr 2013 wurden von einer internationalen Arbeitsgruppe (REiNS) Konsensempfehlungen für die Bildgebung von PN herausgegeben, die eine volumetrische MRT-Bewertung der PN allen anderen MRT-Analysetechniken vorzogen. Das MRT mit volumetrischer Analyse wird

empfohlen, um Veränderungen der PN-Größe in klinischen Studien sensibel und reproduzierbar zu bewerten [15].

Die mittels volumetrischen 3D-MRT gemessene „Volumenänderung der Zielläsion“ wurde auch vom G-BA akzeptiert und für die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib herangezogen [16, 43].

4.2.5.2.2.2 Ansprechen

Operationalisierung

In der Studie **KOMET** wurde das Ansprechen anhand von volumetrischen MRT-Scans bewertet. Die Bewertung der MRT-Scans erfolgte durch ICR. Das Volumen der Zielläsion wurde anhand der REiNS-Kriterien evaluiert [15] (für weitere diesbezüglichen Ausführungen sei auf Abschnitt 4.2.5.2.2.1 verwiesen) und bzgl. des Ansprechens wie folgt definiert:

- Vollständiges Ansprechen (engl. Complete Response, CR): Vollständige Rückbildung der Zielläsion. Das vollständige Ansprechen wurde beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und als bestätigt bei erneuter Beobachtung (konsekutive Visite) nach 3 bis 6 Monaten.
- Partielles Ansprechen (engl. Partial Response, PR): Verringerung des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline. Das partielle Ansprechen wurde beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und als bestätigt bei erneuter Beobachtung (konsekutive Visite) nach 3 bis 6 Monaten.
- Stabile Erkrankung (engl. Stable Disease, SD): Keine ausreichende Volumenänderung für die Einordnung zu entweder partiellem Ansprechen oder Progression.
- Krankheitsprogression (engl. Progressive Disease, PD): Zunahme des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Ansprechens.

Die objektive Ansprechrates (engl. Objective Response Rate, ORR) war in der Studie **KOMET** definiert als Anteil an Patienten mit bestätigter CR (definiert als vollständige Rückbildung der Zielläsion, bestätigt durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach dem ersten Ansprechen) oder bestätigter PR (definiert als eine Volumenverringerung der Zielläsion von $\geq 20\%$ im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach dem ersten Ansprechen) durch ICR gemäß den REiNS-Kriterien.

Zudem wurde das beste objektive Ansprechen (engl. Best Objective Response, BOR), vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder, in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung für alle Patienten bestimmt.

Die Zeit bis zum Ansprechen (engl. Time to Response, TTR) wurde anhand von volumetrischen MRT-Untersuchungen während der Behandlung ermittelt. Die TTR war definiert als die Zeit von der ersten Selumetinib-Gabe bis zum ersten dokumentierten objektiven Ansprechen (das anschließend bestätigt wurde) durch ICR gemäß den REiNS-Kriterien.

Die Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response, DOR) war definiert als die Zeit ab dem ersten dokumentierten Tumoransprechen (das anschließend bestätigt wurde) bis zur dokumentierten Krankheitsprogression durch ICR gemäß den REiNS-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache.

Das progressionsfreie Überleben (engl. Progression-free Survival, PFS) war in der Studie **KOMET** definiert als die Zeit von der ersten Dosis bis zur volumetrischen MRT-Bewertung (während der Behandlung), in der eine Progression festgestellt wurde oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Eine Krankheitsprogression wurde durch ICR gemäß den REiNS-Kriterien definiert als eine mindestens 20%-ige Zunahme des Volumens der Zielläsion, gemessen anhand volumetrischer MRT-Aufnahmen.

Die Zeit bis zur Progression (engl. Time to Progression, TTP) wurde anhand von volumetrischen MRT-Untersuchungen während der Behandlung ermittelt. Die Zeit bis zur Progression war definiert als die Zeit von der ersten Selumetinib-Gabe bis zum dokumentierten objektiven Krankheitsprogression durch ICR gemäß den REiNS-Kriterien.

Erhebung

Zur Erhebung der Bewertung der Krankheitsprogression mittels volumetrischem MRT sei auf Abschnitt 4.2.5.2.2.1 verwiesen.

Auswertung

- Binäre Analyse
 - Objektive Ansprechrates (ORR) zu Zyklus 16, Tag 28 – Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3)

Ergänzende Analysen:

- Time-to-Event (TTE)-Analyse
 - Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3)
 - Zeit bis zum Progress (TTP) – Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3)
 - Zeit des progressionsfreien Überlebens (PFS) – Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3)

- Deskriptive Analyse
 - Bestes objektives Ansprechen (BOR) zu Zyklus 16, Tag 28 – Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3)
 - Dauer des Ansprechens (DOR) – Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3)

Patientenrelevanz

Die objektive Ansprechrates (ORR) ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolgs und basiert unmittelbar auf der Reduktion des Tumorzumens, die mittels bildgebender Verfahren quantifiziert wird. Zur Patientenrelevanz der „Reduktion des Tumorzumens“ im Anwendungsgebiet sei auf die entsprechenden Ausführungen bei Volumenänderung der Zielläsion (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.1) verwiesen. Im AWG ist das Ansprechen von besonderer Relevanz, da die von den PN hervorgerufenen Beschwerden direkt von den Patienten wahrgenommen werden, diese stark belasten, zu hohem psychischen Stress führen sowie unmittelbar Einschränkungen von Motorik, Sehfähigkeit oder Atmungs-fähigkeit bedingen. Dabei können Patienten auch unter der äußeren Sichtbarkeit der durch die Tumorzläsionen bedingten Entstellungen leiden. Das Ansprechen ist insgesamt als patientenrelevant zu bewerten, da es mit einer spürbaren Linderung von Krankheitssymptomen einhergehen kann, was wiederum eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen zur Folge haben kann. Die Verringerung äußerlich sichtbarer Tumoren kann dabei nicht nur zur physischen Entlastung beitragen, sondern auch die psychische Belastung der Patienten erheblich mindern.

Die Relevanz des Ansprechens bezüglich der Sichtbarkeit der Tumorzläsionen wird auch vom G-BA als patientenrelevant anerkannt. So führt der G-BA aus: „In der Indikation des lokal fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms liegt der Sonderfall vor, dass aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit der Tumorzläsionen und Ulzerationen, die sich z. T. in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren und zudem mit einer olfaktorischen Komponente einhergehen können, der Endpunkt Objektive Ansprechrates (ORR) als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass Tumorzgröße und Tumorzulzerationen relevant zurückgehen“ [44].

Aus den o. g. Gründen und da es sich beim Endpunkt ORR um den primären Endpunkt der Studie **KOMET** handelt, wird dieser als patientenrelevanter Endpunkt für die vorliegende Nutzenbewertung eingestuft. Zur umfänglichen Darstellung des Ansprechens werden die Endpunkte TTR, TTP, PFS, BOR und DOR ergänzend dargestellt.

Validität

Zu den Ausführungen zur Validität des MRT sei auf Abschnitt 4.2.5.2.2.1 verwiesen.

4.2.5.2.2.3 Schmerz

Der Schmerz wurde in der **KOMET**-Studie anhand PAINS-pNF, Schmerzlinderung chronischer Schmerzen, Patient Global Impression of Change (PGIC), Patient Global Impression of Severity (PGIS) und Schmerzmedikation erhoben.

4.2.5.2.2.3.1 PAINS-pNF

Operationalisierung

Der Endpunkt Schmerz wurde in der Studie **KOMET** anhand des PAINS-pNF für die Zielläsion gemessen und bewertet. Der PAINS-pNF ist eine NF1-PN spezifische Anpassung der NRS-11-Skala und wurde vom National Cancer Institut (NCI) auf der Grundlage umfangreicher qualitativer Forschungen entwickelt, um die Intensität von Schmerzen im Zusammenhang mit plexiformen Neurofibromen zu bewerten [42]. Die Entwicklung basiert dabei auf qualitativen Daten von Patienten und Expertenmeinungen [45]. Das NCI fand heraus, dass Patienten mit NF1-PN zwei Arten von PN-bedingten Tumorschmerzen erleben – chronische Schmerzen und Schmerzspitzen: Chronische Tumorschmerzen (auch als übliche Tumorschmerzen bekannt) sind Tumorschmerzen, die die meiste Zeit vorhanden sind (beschrieben als „ständig vorhanden“, „es wird immer wehtun“, „die Schmerzen sind jeden Tag da“); Schmerzspitzen (auch als episodische Tumorschmerzen bezeichnet) sind definiert als plötzliche Schübe von Tumorschmerzen, die spontan oder als Reaktion auf einen Reiz auftreten können (beschrieben als „Schockschmerzen“, „wie ein elektrischer Schmerz, der sehr schnell kommt und dann wieder verschwindet“, „wenn ich gegen etwas stoße“). Der vom NCI entwickelte PAINS-pNF umfasst auf Grundlage der oben genannten Forschung zwei Items zur Selbsteinschätzung der Intensität der auftretenden Schmerzen der Zielläsion. Das eine Item bewertet die Intensität von PN-bedingten chronischen Schmerzen, das andere Item die von PN-bedingten Schmerzspitzen [10].

Der PAINS-pNF ist eine 11-stufige Skala, welche jeweils aus einer horizontalen Linie besteht, wobei 0 am linken Ende der Skala „keine Tumorschmerzen“ und der Wert 10 am rechten Ende der Skala die „schlimmste Tumorschmerzen“ repräsentieren. Die Patienten gaben die Schmerzintensität an, indem sie für beide Fragen zum Tumorschmerz (Spitze; üblich/chronisch) jeweils eine Zahl/Integer von 0 (keine Tumorschmerzen) bis 10 (schlimmste Tumorschmerzen) auswählten. Bei beiden Fragen wurden die Patienten gebeten, die PN-bedingten Schmerzen in dem Zeitraum ab dem Zubettgehen am Abend vor der Befragung bis zum Zeitpunkt der Befragung (einschließlich der Nacht), zu berücksichtigen. Die Bewertung der Schmerzen erfolgte dabei für die vom Arzt festgelegte Körperregion. Der PAINS-pNF war täglich im elektronischen Tagebuch (e-Diary) von den Patienten auszufüllen.

Falls bei einem Patienten eine Resektion der Zielläsion vorgenommen wurde und der Patient in der Studie verblieb, wurden PAINS-pNF-Daten weiterhin gesammelt.

Die Veränderung des PAINS-pNF-Werts für **chronische Schmerzen** der Zielläsion wurde gemäß Definition im statistischen Analyseplan (SAP) für jeden Zyklus berechnet, indem die durchschnittliche Veränderung des PAINS-pNF-Werts für chronische Schmerzen der

Zielläsion während des Zyklus (durchschnittlicher Wert über 28 Tage, einschließlich des letzten Zyklustages) ermittelt und der PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline abgezogen wurde.

Der durchschnittliche PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion wurde nur erhoben, wenn der Patient mindestens 4 tägliche Schmerzbewertungen in mindestens 3 nicht überlappenden 7-Tage-Zeiträumen im Zyklus (28 Tage) vorgenommen hat. Der PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline war definiert als der Durchschnitt der verfügbaren entsprechenden Werte während der Screening-Periode, wobei die Patienten das Schmerztagebuch an mindestens 4 Tagen in mindestens 2 nicht überlappenden 7-Tage-Zeiträumen ausfüllen mussten.

Die Veränderung des PAINS-pNF-Werts für **Schmerzspitzen** der Zielläsion wurde gemäß Definition im SAP für jeden Zyklus berechnet, indem, unabhängig von der Anzahl der fehlenden Werte, der maximale PAINS-pNF-Wert für Schmerzspitzen der Zielläsion während des Zyklus (28 Tage, einschließlich des letzten Zyklustages) ermittelt und der PAINS-pNF-Wert für Schmerzspitzen der Zielläsion zu Baseline abgezogen wurde. Zyklen, bei denen der maximale Wert der Schmerzspitze bei „0“ lag, wurden ausgeschlossen. Der PAINS-pNF-Wert für Schmerzspitzen der Zielläsion zu Baseline war definiert als der maximale PAINS-pNF-Wert für Schmerzspitzen der Zielläsion während der Screening-Periode (unabhängig von der Anzahl der fehlenden Werte).

Erhebung

Die Erhebung des Endpunktes „Schmerz anhand PAINS-pNF“ erfolgte mittels der täglichen Einträge in das elektronische Tagebuch unter Benutzung eines Handgerätes während des Screenings und der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite).

Auswertung

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- TTE-Analyse
 - Hauptanalyse
 - Chronischer Schmerz
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite
 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite
 - Schmerzspitze
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite

- Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite
- Sensitivitätsanalyse
- Chronischer Schmerz
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 2 Punkte
 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte
- Schmerzspitze
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 2 Punkte
 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte
- Kontinuierliche Analyse (chronischer Schmerz/Schmerzspitze): Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.1

Schwellenwert

Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde gemäß Modulvorlage ein Responsekriterium von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung von mindestens 1,5 Punkten dargestellt.

Für den PAINS-pNF wurde im Rahmen des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.2) eine prädefinierte MID in Höhe von mindestens 2 Punkten festgelegt. Aus Transparenzgründen wurden daher Analysen unter Berücksichtigung einer MID in Höhe von 2 Punkten dargestellt. 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.

Patientenrelevanz

NF1 ist mit einer Vielzahl von Symptomen verbunden, darunter akute und chronische Schmerzen. Schmerzen zählen dabei zu den wichtigsten Symptomen von NF1 [22]. In einer dänischen Kohortenstudie zeigte sich, dass Schmerzen sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patienten das am häufigsten dokumentierte Symptom war [33]. Der Anteil der Patienten, die unter PN-bedingten Schmerzen leiden, wird in der Literatur mit etwa 30 bis 60 % angegeben [21, 33].

Die Behandlung von Schmerzen bei NF1-Patienten ist allerdings aufgrund der komplexen Natur der Erkrankung anspruchsvoll. Eine Behandlung von PN-assoziierten Schmerzen, welche trotz Schmerzmitteleinsatz nicht vollständig kontrollierbar sind, stellen dabei eine besondere

Herausforderung dar. Eine symptomatische Therapie, beispielsweise durch regelmäßige Schmerzmitteleinnahme, auf die viele Patienten bislang angewiesen waren, ist dabei bei Weitem nicht ausreichend und birgt zudem Risiken in Form von Schmerzmittelabhängigkeiten oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen [46]. Auch chirurgische Eingriffe können für eine Schmerzreduktion nicht regelhaft herangezogen werden. PN sind aufgrund ihrer Größe und Lage oft nicht operabel und wachsen nach chirurgischer Entfernung häufig wieder nach [33]. Entsprechend besteht insgesamt hinsichtlich einer Kontrolle von PN-assoziierten Schmerzen ein großer Bedarf an Alternativen zu Analgetika und chirurgischen Eingriffen [47].

PN verursachen häufig Schmerzen, die trotz analgetischer Therapie auch den Alltag der Patienten deutlich einschränken [23] und die Erfüllung grundlegender menschlicher Bedürfnisse beeinträchtigen können. Entsprechend stellen Schmerzen für den Patienten eine außerordentliche Belastung dar. Aus Schilderungen von Patienten wird deutlich, dass die Erkrankung tiefgreifende Auswirkungen auf familiäre Beziehungen haben kann. Eltern beschreiben, wie sie aufgrund ihrer Schmerzen nicht mehr mit ihren Kindern spielen können, wodurch das Ausüben ihrer Elternrolle beeinträchtigt wird [48]. Patienten beschreiben zudem, dass soziale Kontakte aufgrund von Unbehagen und mangelndem Selbstbewusstsein immer weniger Freude bereiten. Die Betroffenen ziehen es oft vor, diese Situationen zu vermeiden, was zu einem eingeschränkten sozialen Leben führt [48]. Zunehmende Schmerzen und Mobilitätseinschränkungen können auch dazu führen, Hobbys aufgeben zu müssen, was wiederum einen erheblichen Einfluss auf die Fähigkeit haben kann, Bedürfnisse nach Vergnügen und Entspannung zu befriedigen [48]. Ein weiterer wichtiger Aspekt, den Patienten ansprechen, ist die Einschränkung ihrer Unabhängigkeit. Die unvorhersehbare Natur der Erkrankung, verbunden mit Schmerzen und eingeschränkter Mobilität, beeinträchtigt ihre Fähigkeit, Pläne zu machen und tragen zu dem Gefühl bei, keine Kontrolle über ihre Situation zu haben. Patienten, die unter Schmerzen und Unbehagen leiden, berichten zudem, dass es ihnen schwerfällt, sich auf andere Themen als ihre Erkrankung zu konzentrieren [48].

Diese von Patienten geschilderten Erfahrungen verdeutlichen, wie plexiforme Neurofibrome fundamentale Aspekte des menschlichen Lebens wie Autonomie, soziale Zugehörigkeit und Selbstverwirklichung beeinträchtigen können. Diese Beeinträchtigungen beeinflussen entsprechend nahezu alle Lebensbereiche und gehen dabei weit über das körperliche Leiden hinaus. Diese weit über das körperliche Leiden hinausgehenden Beeinträchtigungen können so eine erhebliche emotionale Belastung darstellen. Dies kann auch einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. So verschlechtert PN bei NF1 die gesundheitsbezogene Lebensqualität erwachsener Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, insbesondere hinsichtlich Schmerzen und Beschwerden, Ängsten und Depressionen [49]. Auch zeigten Studien, dass Patienten mit NF1 im Vergleich zu den Normwerten signifikant niedrigere Werte in allen Bereichen des SF-36 aufwiesen [50]. Wie bereits beim Tumorumfang ausgeführt, legen die verschiedenen Einschränkungen nahe, dass plexiforme Neurofibrome entsprechend auch die Arbeitsfähigkeit erheblich einschränken können.

Da Schmerzen direkt von den Patienten wahrgenommen werden, wird das Auftreten dieser Beschwerden als auch deren Intensität als unmittelbar patientenrelevant eingestuft.

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Auch der G-BA erachtet das Auftreten von Schmerzen, deren Intensität und den durch die Betroffenen berichtete Einfluss von Schmerzen auf Alltagsaktivitäten als patientenrelevant [51]. Somit ist auch in der vorliegenden Nutzenbewertung der Endpunkt „Schmerz“ als patientenrelevant zu betrachten.

Validität

Die Validität des PAINS-pNF wurde basierend auf Daten der Studie **KOMET** untersucht. Die diesbezüglichen psychometrischen Analysen umfassten sowohl Querschnitts- als auch Längsschnitts-Eigenschaften für beide PAINS-pNF Scores (chronischer Schmerz / Schmerzspitze).

Die Querschnitts-Eigenschaften umfassten dabei die Datenvollständigkeit, die Beschreibung der täglichen Bewertungen und der Durchschnittswerte (wöchentlich und über einen 28-Tage-Zyklus), die Test-Retest-Reliabilität (durch mehrere Schätzungen der Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC)) und die Konstruktvalidität (durch Beschreibung des Zusammenhangs zwischen den PAINS-pNF-Scores und anderen Messungen der Intensität von und Beeinträchtigung durch Schmerzen) [52].

Für beide Schmerzskalen des PAINS-pNF zeigten sich hohe Rücklaufquoten (fehlende Werte lagen in allen Zyklen unter 4 %) und gute Verteilungseigenschaften (keine Boden- oder Deckeneffekte und eine gute Verteilung um den Mittelwert) [52, 53]. Die täglichen Erhebungen des PAINS-pNF bei chronischen PN-Schmerzen zeigten eine eingeschränkte Tag-zu-Tag- und Woche-zu-Woche-Variabilität zwischen Baseline und Zyklus 12, sowie eine angemessene Test-Retest-Reliabilität im Zyklus 1. Dies bestätigte die Angemessenheit der Bildung eines Mittelwerts der Bewertung chronischer Schmerzen durch den PAINS-pNF über den Zeitraum eines Studienzyklus (28 Tage).

Die Test-Retest-Reliabilität wurde für beide PAINS-pNF-Scores in frühen (zwischen Baseline und Zyklus 1) und späten (zwischen Zyklus 10 und Zyklus 12) Phasen der Nachbeobachtung untersucht [52]. Alle ICCs wiesen für den PAINS-pNF-Scores für chronischen Schmerz auf eine gute bis exzellente Test-Retest-Reliabilität ($ICC > 0,9$) und für den PAINS-pNF-Scores für Schmerzspitzen auf eine angemessene Zuverlässigkeit ($ICC > 0,8$) hin [53].

Zudem wurden beide Scores mit anderen Messgrößen der Schmerzstärke (PGIS (chronischer Schmerz/Schmerzspitze), EQ-5D-5L) und der Beeinträchtigung des täglichen Lebens durch Schmerzen (PII-pNF) assoziiert, was ihre Konstruktvalidität gewährleistet [52, 53]. So waren die PAINS-pNF-Scores sowohl zu Baseline als auch zu Zyklus 12 signifikant höher bei Patienten, die über stärkere Schmerzen berichteten. Dies traf sowohl für den PAINS-pNF Score bei chronischen Schmerzen im Vergleich zur Erhebung mittels des PGIS (chronische

Schmerzen) und des EQ-5D-5L zu, als auch für den PAINS-pNF-Score bei Schmerzspitzen im Vergleich zur Erhebung mittels des PGIS (Schmerzspitze) [52].

Die Längsschnitts-Eigenschaften umfassten die Überprüfung der Fähigkeit, Veränderungen zu erkennen. Dies erfolgte durch die Berechnung von Effektschätzern in Patienten-Subgruppen, die basierend auf der Schwere der Schmerzen gemäß PGIS und PGIC als „verbessert“, „stabil“ oder „verschlechtert“ galten [52]. Dabei zeigten beide PAINS-pNF-Schmerzscores gute Fähigkeiten (definiert als $ES \geq 0,8$; [54]), Verbesserungen zwischen Baseline und Zyklus 12 zu erkennen. In den Subgruppen, die gemäß PGIS und PGIC eine Verbesserung berichteten, lagen die Effektstärken systematisch über 0,8 [52].

Beide Scores zeigten sowohl im Querschnitt (Datenvollständigkeit, Test-Retest-Reliabilität und Konstruktvalidität) als auch im Längsschnitt (Fähigkeit, Verbesserungen im Laufe der Zeit zu erkennen) starke psychometrische Eigenschaften. In der Gesamtsicht zeigen die obigen Ergebnisse, dass der PAINS-pNF ein valides Instrument zur Erfassung von Schmerzen in der vorliegend betrachteten Indikation ist.

4.2.5.2.2.3.2 Schmerzlinderung chronischer Schmerzen

Operationalisierung

Die Zeit bis zur Schmerzlinderung chronischer Schmerzen (engl. Time to pain palliation, TTPP) der Zielläsion wurde basierend auf den Ergebnissen des PAINS-pNF für chronische Schmerzen und der Medikation für Schmerzen bestimmt. Der kombinierte Endpunkt TTPP setzte sich entsprechend aus den Komponenten Änderung der Schmerzintensität chronischer Schmerzen der vom Prüfarzt bestimmten Zielläsion und dem Schmerzmitteleinsatz zusammen und war definiert als Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion. Die vorliegenden Analysen für den Endpunkt TTPP wurden gemäß Präspezifikation im SAP durchgeführt. Allerdings wurden statt der im SAP definierten Teilpopulation (Pain FAS⁵) alle randomisierten Patienten (FAS) berücksichtigt.

Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse I

Für die Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse I wurde der Einsatz von Schmerzmitteln für chronischen Schmerz basierend auf den Einträgen des elektronischen Tagebuchs des Patienten ermittelt. Vom Patienten wurden die Art, Dosis und Häufigkeit des Schmerzmittelgebrauchs angegeben. Ebenso wurde festgehalten, ob die Medikation für die Schmerzlinderung von chronischen Schmerzen oder von Schmerzspitzen erfolgte. Die täglichen Einträge der Patienten wurden nach Überprüfung durch eine medizinische Fachkraft einer „Wirkstoffgruppe“ und einer „Stufe“ zugewiesen, wobei die Einordnung in Anlehnung an das Stufenschema der WHO erfolgte. Das Stufenschema der WHO wurde in der Studie **KOMET** modifiziert, um die von

⁵ Alle Patienten mit einem PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion ≥ 3 zu Baseline

NF1-PN-Patienten typische Schmerzmedikation abzubilden. Die Modifizierung erfolgte durch die Aufnahme der Stufe „Neuropathische/andere nicht-typische Schmerzmittel“.

Folgenden Kategorien der Schmerzbehandlung wurden für die Einordnung verwendet:

- Stufe 0: Kein Schmerzmittel
- Stufe 1: Nicht-Opioidalangetika
- Stufe 2: Neuropathische/andere nicht-typische Schmerzmittel
- Stufe 3: Niederpotente Opioidalangetika
- Stufe 4: Hochpotente Opioidalangetika

Die Einstufung der Veränderung des Schmerzmittelgebrauchs erfolgte dabei sowohl für die Hauptanalyse als auch für die Sensitivitätsanalyse I basierend auf dem in Abbildung 4-1 dargestellten Algorithmus:

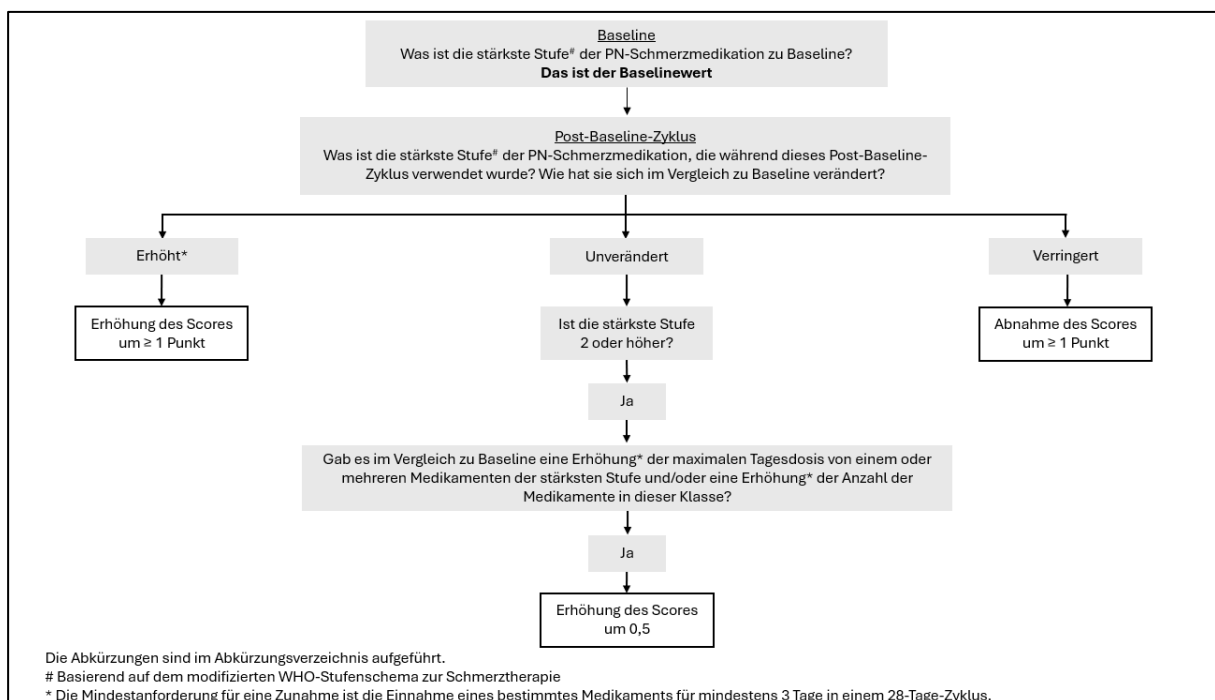


Abbildung 4-1: Algorithmus zur Veränderung der PN-Schmerzmedikation

Quelle: [12]

In der Hauptanalyse war die Schmerzlinderung definiert als Verbesserung auf der PAINS-pNF-Schmerzskala für chronische Schmerzen um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen. Eine Erhöhung war dabei definiert als Erhöhung gegenüber Baseline um ≥ 1 Punkt unter Verwendung des in Abbildung 4-1 dargestellten Algorithmus.

In der Sensitivitätsanalyse I war die Schmerzlinderung definiert als Verbesserung auf der PAINS-pNF-Schmerzskala für chronische Schmerzen um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen. Eine Erhöhung war dabei definiert als Erhöhung gegenüber Baseline um $\geq 0,5$ Punkte unter Verwendung des in Abbildung 4-1 dargestellten Algorithmus.

Sensitivitätsanalyse II

Für die Sensitivitätsanalyse II wurde der Einsatz von Schmerzmitteln basierend auf der durch den Prüfarzt eingeschätzten und im eCRF dokumentierten Veränderung des Schmerzmitteleinsatzes (Anstieg/Abnahme/keine Veränderung) ermittelt. Die Einschätzung umfasste dabei, ob der Anstieg auf verstärkten PN-Schmerzen basiert.

Die Schmerzlinderung war definiert als Verbesserung auf der PAINS-pNF-Schmerzskala für chronische Schmerzen um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmitteln. Eine Erhöhung war dabei definiert als Erhöhung aufgrund verstärkter PN-Schmerzen basierend auf der Bewertung des Prüfarztes.

Erhebung

Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse I

Für die Erhebung des Endpunktes „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion“ sei für den PAINS-pNF auf Abschnitt 4.2.5.2.2.2.3.1 und für die Schmerzmedikation mittels der täglichen Einträge in das elektronische Tagebuch auf Abschnitt 4.2.5.2.2.2.3.5 verwiesen.

Sensitivitätsanalyse II

Für die Erhebung des Endpunktes „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion“ sei für den PAINS-pNF auf Abschnitt 4.2.5.2.2.2.3.1 und für die Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes auf Abschnitt 4.2.5.2.2.2.3.5 verwiesen.

Auswertung

Für den Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- TTE-Analyse
 - Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Hauptanalyse
 - Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Sensitivitätsanalyse I
 - Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Sensitivitätsanalyse II
- Werte im Studienverlauf für die Komponenten „PAINS-pNF, chronischer Schmerz“ und „PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch“
 - „PAINS-pNF, chronischer Schmerz“ – Kontinuierliche Analyse: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.1
 - „PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch“ – Veränderung zu Baseline: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.4
 - „PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch“ – Werte im: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.4

Patientenrelevanz

Zur Patientenrelevanz von „Schmerz“ im Anwendungsgebiet sei auf die entsprechenden Ausführungen bei PAINS-pNF (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1) verwiesen.

Validität

Zur Validität des PAINS-pNF im Anwendungsgebiet sei auf die entsprechenden Ausführungen bei PAINS-pNF (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1) verwiesen. Daneben stellt die Ermittlung der Schmerzlinderung unter Verwendung des modifizierten WHO-Stufenschemas ebenso ein sachgerechtes Vorgehen dar. Die Schmerzkontrolle bei Patienten mit NF1 folgt den allgemeinen Richtlinien zur Schmerzbehandlung, wobei das verschriebene Medikament je nach Schmerzstärke aus dem WHO-Stufenschema ausgewählt wird [47]. Die Leitlinien für die pharmakologische und radiotherapeutische Behandlung von Krebsschmerzen bei Erwachsenen und Jugendlichen der WHO mit dem WHO-Stufenschema wurde entwickelt, um eine evidenzbasierte Anleitung zur Einleitung und Behandlung von Krebsschmerzen zu bieten. Ziel der Behandlung von Krebsschmerzen ist es, die Schmerzen so weit zu lindern, dass eine akzeptable Lebensqualität möglich ist [55]. Jedoch können PN-assoziierte Schmerzen auch neuropathisch bedingt sein. Neuropathische Schmerzen liegen außerhalb des Rahmens dieser Leitlinie [55]. Um die Behandlung neuropathischer Schmerzen sachgerecht abbilden zu können, wurde dem klassischen WHO-Stufenschema in der Studie **KOMET** eine weitere Stufe hinzugefügt. Diese weitere Stufe umfasst auch Wirkstoffe, die gemäß S2k-LL für die Diagnose

und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen (abgelaufen; gültig bis April 2024) als Mittel der ersten Wahl gelten [56]. Diese Adaption ermöglichte es, die spezifischen Bedürfnisse der vorliegend betrachteten Patientenpopulation hinsichtlich der benötigten Schmerzmedikation angemessen zu berücksichtigen. Das modifizierte WHO-Stufenschema (siehe Abbildung 4-2) wurde basierend auf Gesprächen mit NF1-PN-Experten (Klinisches Team der NCI und europäisches Advisory Board) entwickelt.

Stufe	Arzneimittelklasse	Beispiele
0	Kein Schmerzmittel	
1	Nicht-Opioidalgetika	Paracetamol, NSAR
2	Neuropathische/andere nicht-typische Schmerzmittel	Pregabalin, Gabapentin, Amitriptylin, Duloxetin, Muskelrelaxantien
3	Niederpotente Opioidalgetika	Codein
4	Hochpotente Opioidalgetika	Morphin

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Ergänzung einer zusätzlichen Schmerzmedikationsstufe zur Einbeziehung typischer von NF1-PN-Patienten verwendeter Schmerzmittel

Abbildung 4-2: Modifizierte WHO-Schmerzskala [12]

Quelle: [12]

Die Bewertung von Schmerz basierend auf dem WHO-Stufenschema stellt ein adäquates Vorgehen dar. So wurde der kombinierte Endpunkt Schmerz unter Berücksichtigung der WHO-Schmerzskala vom G-BA in einem vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt [57]. Durch die Adaption der Schmerzskala hinsichtlich der Behandlung neuropathischer Schmerzen kann dieser Endpunkt für die Bewertung des Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet herangezogen werden.

Die Dokumentation der Veränderung der Schmerzintensität basierend auf der medizinischen Bewertung des Prüfarztes stellt ebenso ein adäquates Vorgehen dar.

4.2.5.2.2.3.3 PGIC

Operationalisierung

Der Patients Global Impression of Change (PGIC) ist ein patientenberichtetes Instrument, welches mit zwei Items die Einschätzung des Patienten hinsichtlich der Veränderung von chronischen PN-bedingten Schmerzen und von PN-bedingten Schmerzspitzen erfasst.

Dafür bewertete der Patient die Veränderung der PN-bedingten Schmerzen seit der letzten Visite (PGIC 1) und seit Beginn der Studienmedikation (PGIC 2) wie folgt:

PGIC 1 – Schmerzen seit der letzten Visite

- Wie beurteilen Sie insgesamt die Veränderung Ihrer PN-bedingten chronischen Schmerzen seit Ihrer letzten Visite im Studienzentrum?
- Wie beurteilen Sie insgesamt die Veränderung Ihrer PN-bedingten Schmerzspitzen seit Ihrer letzten Visite im Studienzentrum?

PGIC 2 – Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation

- Wie beurteilen Sie insgesamt die Veränderung Ihrer PN-bedingten chronischen Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation?
- Wie beurteilen Sie insgesamt die Veränderung Ihrer PN-bedingten Schmerzspitzen seit Beginn der Studienmedikation?

Jede Beurteilung erfolgte dabei auf einer 7-Punkte-Skala (von 1 = „viel besser“ bis 7 = „viel schlechter“) [10, 12].

Erhebung

Der PGIC 1 wurde jeweils am Ende der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 (jeweils zu Tag 28) während der randomisierten Phase erfasst, der PGIC 2 am Ende von Zyklus 12 (Tag 28) oder zur EoT-Visite, sofern der Patient die Studie vor Zyklus 12 abgebrochen hatte. Die Bewertung führten die Patienten während den Visiten auf einem elektronischen Tablet durch [10].

Auswertung

PGIC 1 – Schmerzen seit der letzten Visite

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum)“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- TTE-Analyse
 - Hauptanalyse
 - Chronischer Schmerz
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (viel besser / moderat besser / ein wenig besser) auf einer siebenstufigen Skala

- Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter / ein wenig schlechter) auf einer siebenstufigen Skala
- Schmerzspitze
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (viel besser / moderat besser / ein wenig besser) auf einer siebenstufigen Skala
 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter / ein wenig schlechter) auf einer siebenstufigen Skala
- Sensitivitätsanalyse
- Chronischer Schmerz
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (viel besser / moderat besser) auf einer siebenstufigen Skala
 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter) auf einer siebenstufigen Skala
- Schmerzspitze
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (viel besser / moderat besser) auf einer siebenstufigen Skala
 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter) auf einer siebenstufigen Skala
- Werte im Studienverlauf (Chronischer Schmerz/Schmerzspitze): Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.2

PGIC 2 – Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerz seit Beginn der Studienmedikation)“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- Binäre Analyse
 - Hauptanalyse
 - Chronischer Schmerz
 - Verbesserung (viel besser / moderat besser / ein wenig besser) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28

- Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter / ein wenig schlechter) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28
- Schmerzspitze
 - Verbesserung (viel besser / moderat besser / ein wenig besser) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28
 - Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter / ein wenig schlechter) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28
- Sensitivitätsanalyse
- Chronischer Schmerz
 - Verbesserung (viel besser / moderat besser) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28
 - Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28
- Schmerzspitze
 - Verbesserung (viel besser / moderat besser) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28
 - Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28

Patientenrelevanz

Zur Patientenrelevanz von „Schmerz“ im Anwendungsgebiet sei auf die entsprechenden Ausführungen bei PAINS-pNF (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.3.1) verwiesen.

Validität

Der G-BA hat die Validität des Endpunkts „Global Impression of Change“ in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren von Selumetinib bereits bewertet und diesen als valide eingeschätzt [51, 58].

4.2.5.2.2.3.4 PGIS

Operationalisierung

Der Patient Global Impression of Severity (PGIS), ein patientenberichtetes Instrument, erfasste mit einem Item (2 Fragen) die Einschätzung des Patienten zur Symptomschwere der Zielläsion

getrennt nach chronischen Schmerzen und Schmerzspitzen in den letzten 7 Tagen. Für die Beantwortung der beiden Fragen wurde der Patient gebeten an den Körperbereich zu denken, für welchen er täglich in seinem Tagebuch Fragen zu dem vom Arzt ausgewählten PN-Tumor beantwortete. Für diesen Bereich beurteilte der Patient dann auf einer 4-Punkte-Skala (1 = Keine Schmerzen, 2 = mild, 3 = moderat, und 4 = schwer) [10, 12] die Symptomschwere der chronischen Schmerzen der Zielläsion und der Schmerzspitzen der Zielläsion.

Erhebung

Der PGIS wurde jeweils zu Baseline und am Ende der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 (jeweils zu Tag 28) während der randomisierten Phase erfasst. Die Bewertung führten die Patienten während den Visiten auf einem elektronischen Tablet durch [10].

Auswertung

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- TTE-Analyse
 - Chronischer Schmerz
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie auf einer vierstufigen Skala
 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie auf einer vierstufigen Skala
 - Schmerzspitze
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie auf einer vierstufigen Skala
 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie auf einer vierstufigen Skala
- Werte im Studienverlauf: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.3

Patientenrelevanz

Zur Patientenrelevanz von „Schmerz“ im Anwendungsgebiet sei auf die entsprechenden allgemeinen Ausführungen bei PAINS-pNF (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1) verwiesen.

Der G-BA sieht die Bewertung des Schweregrads der erkrankungsspezifischen Symptome durch den Patienten selbst als patientenrelevant an. Dabei wird eine Erhebung mittels PGIS grundsätzlich als geeignet eingeschätzt [59].

Validität

Der G-BA sieht die Bewertung des Schweregrads der erkrankungsspezifischen Symptome, wie beschrieben, durch den Patienten selbst als patientenrelevant an. Dabei wird eine Erhebung mittels PGIS grundsätzlich als geeignet eingeschätzt [59].

4.2.5.2.2.3.5 Schmerzmedikation

Operationalisierung

PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch

Die Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf den Einträgen des elektronischen Tagebuchs des Patienten durchgeführt. Für weitere Ausführungen zur Operationalisierung sei auf Abschnitt 4.2.5.2.2.3.2 (Hauptanalyse, Sensitivitätsanalyse I) verwiesen.

Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes

Die Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf der durch den Prüfarzt eingeschätzten und im eCRF dokumentierten Veränderung des Schmerzmitteleinsatzes (Anstieg/Abnahme/keine Veränderung) durchgeführt. Die Bewertung umfasste dabei auch, ob die Veränderung aufgrund von PN-Schmerzen oder aufgrund anderer Schmerzen erfolgte.

Für die Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes wurde im Rahmen des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.2) der Anstieg aufgrund von verstärkten PN-Schmerzen erfasst. Belastende Symptome können jedoch nicht nur durch NF1 bezogene PN hervorgerufen werden, sondern bereits im Rahmen der Grunderkrankung NF1 vorliegen. So zeigte eine norwegische Erhebung, dass Erwachsene mit NF1 am häufigsten unter folgender Symptomatik leiden: Schmerzen im Bewegungsapparat (92 %), Kopfschmerzen (63 %), Nackenschmerzen (58 %), Schmerzen im oberen und unteren Rücken (44 und 57 %), Schmerzen in den Armen (37 %) und im Schulterbereich (56 %) sowie Schmerzen in den Beinen (28 %) [60]. Daher wurde zusätzlich auch die gesamthafte Veränderung der Schmerzmedikation ohne Einschränkung auf eine Veränderung der Schmerzmedikation durch PN-Schmerzen ausgewertet.

Erhebung

PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch

Die Erhebung des Endpunktes „Schmerzmedikation chronischer Schmerzen“ basierend auf dem elektronischen Tagebuch erfolgte mittels der täglichen Einträge in das elektronische Tagebuch unter Benutzung eines Handgerätes während des Screenings und der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite).

Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes

Die Erhebung erfolgte bei den Visiten zu den Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 (jeweils an Tag 28) im Studienzentrum sowie telefonisch zu den Zyklen 3, 5, 7, 9 und 11 (jeweils an Tag 28). Die Dokumentation im eCRF erfolgte, wenn sich der Analgetikabedarf gegenüber Baseline seit der letzten Bewertung verändert hatte.

*Auswertung*PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch

Für diesen Endpunkt werden für die jeweiligen Definitionen folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- TTE-Analyse
 - Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen um $\geq 0,5$ Punkte (Komponente der Sensitivitätsanalyse I des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“)
 - Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen um ≥ 1 Punkt
 - Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen um ≥ 1 Punkt (Komponente der Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“)
- Werte im Studienverlauf: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.4
 - PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch – Veränderung zu Baseline: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.4
 - „PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch“ – Werte im Studienverlauf: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.4

Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes

Für diesen Endpunkt werden für die jeweiligen Definitionen folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- TTE-Analyse
 - Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation

- Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation
- Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation aufgrund von PN-Schmerz
- Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation aufgrund von PN-Schmerz (Komponente der Sensitivitätsanalyse II des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“)

Patientenrelevanz

Für die Patientenrelevanz von „Schmerz“ im Anwendungsgebiet sei auf die entsprechenden Ausführungen bei PAINS-pNF (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1) verwiesen.

Validität

Für die Validität der Schmerzmedikation sei auf die entsprechenden Ausführungen bei dem Endpunkt Schmerzlinderung chronischer Schmerzen (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.2) verwiesen.

4.2.5.2.2.4 Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF

Operationalisierung

Der Pain Interference Index for Plexiform Neurofibroma (PII-pNF) bewertet, inwieweit PN-Schmerzen die Alltagsfunktionen bei Patienten mit NF1 beeinträchtigen. Der PII-pNF wurde anhand qualitativer Daten von Patienten und Expertenmeinungen entwickelt [45]. Der PII-pNF erfasste mittels 12 Items, ob und wie stark PN-Schmerzen die tägliche Funktionsfähigkeit der Teilnehmer beeinträchtigen. Die Teilnehmer wurden gefragt, inwieweit PN-Schmerzen ihre Fähigkeit zur körperlichen Betätigung (z. B. anspruchsvolle körperliche Aktivitäten, Selbstpflege), ihre physiologischen Prozesse (z. B. Schlaf, Energie) oder ihre sozial-emotionale Funktionsfähigkeit (z. B. Freude an Aktivitäten, Stimmung) beeinträchtigt haben. Alle Fragen bezogen sich auf Schmerzen im Zusammenhang mit PN in den letzten 7 Tagen. Die Items wurden auf einer 7-Punkte-Likert-Skala bewertet (0 = „überhaupt nicht“ bis 6 = „vollständig“). Die Gesamtpunktzahl war der Mittelwert der ausgefüllten Items [10], wobei niedrigere Werte eine bessere tägliche Funktionsfähigkeit anzeigten.

Erhebung

Der PII-pNF wurde jeweils zu Baseline und während der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite) am Ende der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 (jeweils zu Tag 28) erfasst. Die Bewertung führten die Patienten während der Visiten auf einem elektronischen Tablet durch [10].

Auswertung

Für den Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- TTE-Analyse
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite
 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite
- Kontinuierliche Analyse: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.5

Schwellenwert

Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde gemäß Modulvorlage ein Responsekriterium von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung von mindestens 0,9 Punkten dargestellt.

Patientenrelevanz

Die Reduktion von Schmerzen ist für Patienten von zentraler Bedeutung, da Schmerzen nahezu alle Lebensbereiche beeinträchtigen können (zur Patientenrelevanz von „Schmerz“ im Anwendungsgebiet sei auf die entsprechenden Ausführungen bei PAINS-pNF (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.1) verwiesen. Schmerzfreiheit ermöglicht die Ausführung normaler und anspruchsvoller körperlicher Aktivitäten (z. B. Gehen, Sport, Hausarbeit) und ist eine zentrale Voraussetzung für Selbstständigkeit, körperliche Leistungsfähigkeit und soziale Teilhabe. Schmerzen beeinträchtigen darüber hinaus die Selbstversorgung (u. a. Ankleiden, Körperpflege) und können Würde sowie Unabhängigkeit der Betroffenen mindern. Begleitfolgen umfassen Konzentrationsstörungen, Schlafprobleme und reduziertes Energieniveau, mit unmittelbaren Auswirkungen auf berufliche Leistungsfähigkeit und allgemeine Lebensqualität. Zusätzlich können Appetitstörungen, eingeschränkte Freizeitaktivitäten und erschwerte Pflege sozialer Kontakte auftreten, was das emotionale Wohlbefinden und zwischenmenschliche Beziehungen belasten kann. Chronische Schmerzen gehen mit Beeinträchtigungen der Stimmung einher (z. B. Frustration, Traurigkeit, Gereiztheit). Eine Reduktion der Schmerzintensität ist daher nicht nur für die körperliche Funktionalität, sondern auch für psychische Gesundheit und soziale Interaktion von hoher Relevanz. Sie schafft die Voraussetzungen für ein aktives, selbstbestimmtes Leben, für Zeit mit Angehörigen und die Ausübung von Hobbys und Freizeitaktivitäten. Die Verbesserung der funktionalen Fähigkeiten ist folglich von zentraler Bedeutung, da sie Lebensqualität, Selbstständigkeit und soziale Teilhabe dauerhaft stärkt.

Validität

Der PII-pNF basiert auf qualitativer Forschung mit Teilnehmern und medizinischen Experten.

Die Validität des PII-pNF wurde basierend auf Daten der Studie **KOMET** untersucht. Die diesbezüglichen psychometrischen Analysen umfassten sowohl Querschnitts- als auch Längsschnitts-Eigenschaften.

Die Querschnitts-Eigenschaften umfassten dabei die Datenvollständigkeit, die interne Konsistenz-Reliabilität, die Test-Retest-Reliabilität (durch mehrere Analysen der ICCs) und die Konstruktvalidität (durch Beschreibung des Zusammenhangs zwischen dem PII-pNF-Schmerzinterferenz-Score und anderen Messungen der Intensität von Schmerzen und körperlichen Funktion) [61].

Die Vollständigkeit der PII-pNF-Daten wurde über den Studienzeitraum als angemessen erachtet [61]. Der PII-pNF-Schmerzinterferenz-Score zeigte eine ausgezeichnete interne Konsistenz-Reliabilität mit einem Cronbachs Alpha von 0,97 [61].

Die Test-Retest-Reliabilität des PII-pNF-Schmerzinterferenz-Scores wurde in frühen (zwischen Baseline und Zyklus 1) und späten (zwischen Zyklus 10 und Zyklus 12) Phasen der Nachbeobachtung untersucht [61]. Alle ICCs lagen von Baseline bis zu Zyklus 1 zwischen 0,79 und 0,86 und weisen auf eine angemessene Zuverlässigkeit ($0,8 < \text{ICC} \leq 0,9$) hin. Die ICCs waren von Zyklus 10 bis Zyklus 12 systematisch höher als 0,9. Dies weist auf eine gute Zuverlässigkeit ($0,9 < \text{ICC} \leq 0,95$) hin [61].

Zudem wurde der PII-pNF mit anderen Messgrößen der Schmerzintensität und der körperlichen Funktionsfähigkeit assoziiert, was dessen Konstruktvalidität gewährleistet. So war der PII-pNF-Schmerzinterferenz-Score sowohl zu Baseline als auch zu Zyklus 12 signifikant höher bei Patienten, die über stärkere Schmerzen (PGIS für chronische Schmerzen), insgesamt mehr Schmerzen/Beschwerden (Schmerz-/Beschwerdeitem des EQ-5D-5L) und eine schlechtere körperliche Funktionsfähigkeit (drei Items zur körperlichen Funktionsfähigkeit der PROMIS-Datenbank, Version 2.0) berichteten [61].

Die Längsschnitts-Eigenschaften umfassten die Überprüfung der Fähigkeit, Veränderungen zu erkennen. Dies erfolgte durch die Berechnung von Effektschätzern in Patienten-Subgruppen, die basierend auf dem Item „gewöhnliche Aktivitäten“ des EQ-5D-5L und der Schmerzschwere gemäß PGIS (chronische Schmerzen/Schmerzspitzen) als „verbessert“, „stabil“ oder „verschlechtert“ galten [61]. Dabei zeigte der PII-pNF-Schmerzinterferenz-Score eine gute Fähigkeit, Verbesserungen zwischen Baseline und Zyklus 12 zu erkennen. In den Subgruppen, die gemäß dem EQ-5D-5L-Item „gewöhnliche Aktivitäten“ oder dem PGIS für chronische Schmerzen eine Verbesserung berichteten, lagen die Effektstärken über 0,8 bzw. bei 0,65 bei Patienten, die gemäß dem PGIS für Schmerzspitzen eine Verbesserung bedeuten [61].

Der PII-pNF-Schmerzinterferenz-Score zeigte sowohl im Querschnitt (Datenvollständigkeit, interne Konsistenz-Reliabilität, Test-Retest-Reliabilität und Konstruktvalidität) als auch im Längsschnitt (Fähigkeit, Verbesserungen im Laufe der Zeit zu erkennen) starke

psychometrische Eigenschaften. In der Gesamtsicht zeigen die obigen Ergebnisse, dass der PII-pNF ein valides Instrument zur Erfassung von Schmerzen in der vorliegend betrachteten Indikation ist.

4.2.5.2.2.5 Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS

Operationalisierung

Der European Quality of Life 5-Dimension 5-level (EQ-5D-5L) stellt ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes dar und wurde von der EuroQol Group entwickelt. Dieser besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS) [62].

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand der EQ-5D VAS ermittelt. Hierbei schätzten die Patienten anhand der VAS ihren tagesaktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand stand.

Erhebung

Die EQ-5D VAS wurde jeweils zu Baseline und während der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite) am Ende der Zyklen 2, 4, 8 und 12 (jeweils zu Tag 28) erfasst. Die Bewertung führten die Patienten während den Visiten auf einem elektronischen Tablet durch [10].

Auswertung

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- TTE-Analyse
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite
 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite
- Kontinuierliche Analyse: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.6

Schwellenwert

Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde gemäß Modulvorlage ein Responsekriterium von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung von mindestens 15 Punkten dargestellt.

Patientenrelevanz

Die Patienten im AWG werden durch Komplikationen des Krankheitsverlaufs stark in ihren Fähigkeiten normalen Alltagsaktivitäten nachzugehen eingeschränkt. Bei allgemein besserem Gesundheitszustand nehmen erforderliche Therapiemaßnahmen ab sowie Alltagsaktivitäten zu [63]. Der allgemeine Gesundheitszustand von Patienten im AWG ist daher direkt gekoppelt an deren Lebensqualität – die gemäß des IQWiG Methodenpapiers und der AM-NutzenV einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt einer klinischen Untersuchung darstellt [64, 65].

Die EQ-5D VAS ist ein weit verbreitetes und valides Instrument zur standardisierten Erhebung des Gesundheitszustandes durch die Patienten. Die EQ-5D VAS ist für die deutsche Bevölkerung validiert, wodurch eine objektive Interpretation der gewonnenen Ergebnisse gewährleistet werden kann [66]. Die Erhebung des Gesundheitszustandes anhand EQ-5D VAS wurde bereits in Nutzenbewertungsverfahren zu anderen Indikationen als relevant angesehen und vom G-BA herangezogen [67, 68].

Auf Basis der Relevanz sowie der in anderen Indikationen durch den G-BA anerkannten Erhebung des Endpunkts, handelt es sich beim Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS“ um einen validen und patientenrelevanten Endpunkt.

Validität

Die Validität der EQ-5D VAS wurde in Nutzenbewertungsverfahren für andere Indikationen bereits bewertet und als valide eingeschätzt [69].

4.2.5.2.2.6 Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS

Operationalisierung

Die Items der Itembank „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) für Erwachsene messen die selbstberichteten Fähigkeiten der Patienten – und nicht die tatsächliche Leistung bei körperlichen Aktivitäten – als Funktion der oberen Extremitäten (Geschicklichkeit), der unteren Extremitäten (Gehen oder Mobilität) und der zentralen Regionen (Hals und Rücken) sowie Aktivitäten des täglichen Lebens wie Besorgungen.

Zur patientenberichteten Erfassung der Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit in der Studie **KOMET** wurden die Patienten anhand der folgenden drei Items aus der PROMIS Itembank (PROMIS Physical Function Short Form v2.0 – Physical Function 8c), welche sich auf Konzepte der körperlichen Funktion beziehen, die für Patienten mit symptomatischer PN relevant sind, bewertet:

- Schränkt Sie Ihre Gesundheit gerade beim Bücken, Knien oder Hocken ein?
- Wie sehr haben Sie aufgrund Ihrer Gesundheit Schwierigkeiten, Ihren täglichen körperlichen Aktivitäten nachzugehen?

- Inwieweit sind Sie in der Lage, Ihre alltäglichen körperlichen Aktivitäten wie Gehen, Treppensteigen, Tragen von Einkäufen oder das Bewegen eines Stuhls auszuführen?

Die drei Items wurden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 1 (je nach Item: kann nicht; kann aus gesundheitlichen Gründen nicht; überhaupt nicht) bis 5 (je nach Item: überhaupt nicht; überhaupt keine Schwierigkeiten; komplett) bewertet [10]. Die Gesamtpunktzahl wurde durch Addition der Punktzahlen aus den drei Antworten ermittelt, entsprechend reichen die Rohwerte von 3-15 Punkten. Die Rohwerte wurden in T-Scores (transformed scores) umgewandelt, wobei der untere Rohwert von 3 einem T-Score von 19,6 entspricht und der obere Rohwert von 15 einem T-Score von 58,6 [70]. Höhere Werte zeigen hierbei eine bessere körperliche Funktion an [12].

Erhebung

Die PROMIS-Items wurden zu Baseline und während der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite) jeweils am Ende der Zyklen 2, 4, 8 und 12 (jeweils zu Tag 28) erfasst. Die Bewertung führten die Patienten während den Visiten auf einem elektronischen Tablet durch.

Auswertung

Für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- TTE-Analyse
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite
 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite
- Kontinuierliche Analyse: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.7

Schwellenwert

Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde gemäß Modulvorlage ein Responsekriterium von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung von mindestens 5,85 Punkten dargestellt.

Patientenrelevanz

Plexiforme Neurofibrome (PN) bei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) können erhebliche körperliche Einschränkungen und Beeinträchtigungen im Alltag verursachen. Zu den häufigsten Symptomen zählen Schmerzen, neurologische Defizite, kosmetische

Probleme, Deformierungen, Kompression von Gewebe und Sehverlust [33]. Diese Symptome können die Mobilität einschränken und alltägliche Aktivitäten erschweren. Eine Resektion der Tumoren kann in den meisten Fällen aufgrund der räumlichen Nähe der PN zu lebenswichtigen Strukturen nicht oder nicht vollständig durchgeführt werden, ohne die Zerstörung des umliegenden gesunden Gewebes zu riskieren [17, 26]. Die Schwierigkeit bei PN liegt somit oft darin, sie adäquat operativ zu behandeln, ohne wichtige Nerven oder Blutgefäße zu schädigen. PN sind hoch-vaskularisiert, sodass eine Operation oft zu exzessiven Blutungen führen kann [35]. Große PN (≥ 3 cm) treten häufig an funktionell relevanten Körperstellen wie Beinen, Rumpf sowie Kopf und Nacken auf [33]. Zudem können Kompressionen von Organen oder Geweben auftreten [33], die weitere funktionelle Beeinträchtigungen nach sich ziehen. Diese Einschränkungen können es den Betroffenen erschweren, alltägliche Aufgaben zu bewältigen.

Für die Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit empfiehlt die REiNS Collaboration die PROMIS-PF-Skala, da diese sowohl die Funktion der oberen als auch der unteren Extremitäten bewertet und eine Reihe von motorischen Funktionen und Aktivitäten des täglichen Lebens umfasst, was angesichts der mit NF verbundenen Beeinträchtigungen von entscheidender Bedeutung ist [71]. Die PROMIS PF-Items wurden so konzipiert, dass diese einen umfassenden Überblick auf die körperliche Funktionsfähigkeit der Patienten mit PN ermöglichen. So sind diese für Patienten mit körperlichen Einschränkungen von besonderer Relevanz. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Eine Verbesserung der Motorfunktion beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist somit direkt patientenrelevant. Zudem hat der G-BA in früheren Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib die patientenberichtete Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit durch PROMIS als patientenrelevant anerkannt [51].

Validität

Das PROMIS stellt Item-Banken bereit, mit denen PROs effizient (Minimierung der Item-Anzahl ohne Beeinträchtigung der Zuverlässigkeit), flexibel (optionaler Einsatz austauschbarer Items) und präzise (minimale Schätzfehler) gemessen werden [72].

Die Itembank Physical Function (PF) erfasst die Wahrnehmung bezüglich der körperlichen Funktionsfähigkeit und weist eine hohe Reliabilität und Konstruktvalidität auf [71]. Die Bewertung der Funktion der oberen und unteren Extremitäten sowie die Bandbreite, der Inhalt und die Formulierung der Items des PROMIS-PF sind dabei gut geeignet, um das Spektrum der Komplikationen zu bewerten, die die körperliche Funktion bei NF beeinträchtigen [71].

Der G-BA hat in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib die Validität der „PROMIS – Skalen ‚Mobilität‘ und ‚Obere Extremitäten‘“ bewertet und als ausreichend valide eingeschätzt [51, 58].

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.2.5.2.2.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL

Operationalisierung

Die Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale (PlexiQoL) ist ein Instrument zur Messung der Lebensqualität mit 18 dichotomen Items, das speziell für Erwachsene mit NF1-assoziierten PN entwickelt wurde. Mit diesem Instrument wird erhoben, inwiefern PN Einfluss auf die Fähigkeit der Patienten haben ihre menschlichen Bedürfnisse zu erfüllen. Für die Erhebung bewertete der Patient verschiedene von PN-Patienten getroffene Aussagen jeweils dahingehend, ob bei ihm eine Beeinflussung durch PN im Moment vorlag oder nicht („nicht zutreffend“ (= 0) bzw. „zutreffend“ (= 1)), wie bspw. „Ich meide Menschenmengen, wenn möglich“ oder „Ich habe das Gefühl, dass ich keine Kontrolle über meine Plexiformen habe“. Der Fragebogen umfasste insgesamt fünf Domänen, welche mit der Erfüllung von Bedürfnissen zusammenhängen: Erscheinungsbild, Beziehung, Unabhängigkeit, Rollenerfüllung und Freude [73]. Die Gesamtpunktzahl wurde durch Addition der Punktzahlen aus den 18 Antworten ermittelt. Entsprechend liegt die Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 18, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten.

Erhebung

Die PlexiQoL-Items wurden zu Baseline und während der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite) jeweils am Ende der Zyklen 2, 4, 8 und 12 (jeweils zu Tag 28) erfasst. Die Bewertung führten die Patienten während den Visiten auf einem elektronischen Tablet durch [10].

Auswertung

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- TTE-Analyse
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite
 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite
- Kontinuierliche Analyse: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.8

Schwellenwert

Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde gemäß Modulvorlage ein Responsekriterium von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung von mindestens 2,7 Punkten dargestellt.

Patientenrelevanz

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie **KOMET** anhand des PlexiQoL erhoben. Der PlexiQoL ist ein spezielles Messinstrument zur Erfassung der Lebensqualität von Patienten mit PN bei NF1. Empirische Daten zeigen eine Reihe von psychosozialen Problemen, die bei NF1 häufig auftreten. Besonders schwierige Aspekte von NF1 sind die Unvorhersehbarkeit der Symptonschwere und medizinischer Komplikationen sowie die Anfälligkeit für Stigmatisierung aufgrund der sichtbaren und oft kosmetisch entstellenden Krankheitsmerkmale. Menschen mit NF1 sind einem erhöhten Risiko für soziale und emotionale Probleme ausgesetzt. Dazu gehören Angstzustände, Depressionen, ein geringes Selbstwertgefühl und/oder Körperbild, sozialer Rückzug, Schwierigkeiten beim Aufbau zwischenmenschlicher Beziehungen und Verhaltensprobleme [32].

Die Patientenrelevanz des PlexiQoL zeigt sich darin, dass dieser direkt aus den Erfahrungen von Betroffenen mit NF1 entwickelt wurde. Durch qualitative Interviews mit Patienten wurden authentische Formulierungen und Inhalte gewonnen, die die tatsächlichen Erlebnisse der Patienten widerspiegeln [74]. Im Gegensatz zu Instrumenten, die sich hauptsächlich auf Faktoren wie Symptome und funktionelle Einschränkungen konzentrieren, erfasst der PlexiQoL nicht nur diese, sondern auch deren konkrete Auswirkungen auf fünf zentrale Lebensbereiche: Erscheinungsbild, Beziehungen, Unabhängigkeit, Rollenerfüllung und Freude. [48, 74]. Bei generischen HRQoL-Messungen sind dagegen viele Items für NF1-Patienten mit PN möglicherweise nicht relevant oder lassen wichtige, spezifische Aspekte außer Acht [74].

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Messung der allgemeinen gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben anhand des PlexiQoL wird somit als patientenrelevant angesehen.

Validität

Die Validität des PlexiQoL wurde basierend auf Daten der Studie **KOMET** untersucht. Der PlexiQoL-Gesamtwert zeigte sowohl im Rahmen der Rasch-Messungstheorie (RMT) (akzeptable Ausrichtung der Items auf die Stichprobe, aussagekräftige Itemhierarchie, akzeptable Anpassung der Items an das Rasch-Modell, keine lokale Abhängigkeit zwischen den Items und keine Probleme mit der Messinvarianz über Alter und Geschlecht hinweg) als auch im Rahmen der klassischen Testtheorie (CTT) (Vollständigkeit, interne Konsistenz- und Test-Retest-Reliabilität sowie Konstruktvalidität) eine starke psychometrische Leistung. Einschränkung ist allerdings festzustellen, dass die im Rahmen der KOMET-Daten durchgeführte psychometrische Analyse gezeigt hat, dass die PlexiQoL-Items (ausschließlich dichotome Antwortmöglichkeiten „ja“ und „nein“) möglicherweise nicht in der Lage sind, genau zwischen Situationen zu unterscheiden, in denen die Teilnehmer eine sehr gute oder eine sehr schlechte Lebensqualität angeben [42].

4.2.5.2.2.3.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – Domäne Hautempfindungen

Operationalisierung

Zur patientenberichteten Erfassung von Veränderung der Hautempfindungen wurde die Erwachsenenversion des Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) NF1-Modul (Akutversion 3.0) mit der Domäne Hautempfindungen eingesetzt. Diese enthält drei Items: 1. Meine Haut kribbelt, 2. Meine Haut fühlt sich an wie Nadelstiche, 3. Meine Haut fühlt sich an, als würde sie brennen. Die Patienten bewerteten dabei pro Item, wie groß sie das jeweilige Problem in den letzten 7 Tagen empfunden haben [10].

Die drei Items wurden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (nie) bis 4 (fast immer) bewertet. Die Punktwerte der einzelnen Items wurden umgekehrt gewertet und linear auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert: 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0. Die Gesamtpunktzahl wurde berechnet, indem die Summe aller Items durch die Anzahl der beantworteten Items geteilt wurde. Sofern mehr als 50 % der Items in der Skala nicht beantwortet wurden, sollte der Skalenwert nicht berechnet werden. Fehlende Werte wurden mit dem Mittelwert der beantworteten Fragen in einer Skala berechnet, wenn mind. 50 % der Fragen beantwortet wurden [10].

Erhebung

Die PedsQL-Items wurden zu Baseline und während der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite) jeweils am Ende der Zyklen 2, 4, 8 und 12 (jeweils zu Tag 28) erfasst. Die Bewertung führten die Patienten während den Visiten auf einem elektronischen Tablet durch [10].

Auswertung

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- TTE-Analyse
 - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite
 - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite
- Kontinuierliche Analyse: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.9

Schwellenwert

Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde gemäß Modulvorlage ein Responsekriterium von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit

einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung von mindestens 15 Punkten dargestellt.

Patientenrelevanz

Neben Schmerzen zählen unangenehme Körperempfindungen zu den Hauptsymptomen von NF1. Diese körperlichen Empfindungen werden in der Regel durch die Entwicklung von plexiformen Neurofibromen in der Haut ausgelöst [22]. PN können alle drei Hautschichten infiltrieren. Wenn die Dermis betroffen ist, zeigt sich klassischerweise ein zerfurchtes Erscheinungsbild [75]. PN können dabei zu neurologischen Funktionsstörungen führen, die von geringen sensorischen Veränderungen bis hin zur vollständigen Myelopathie reichen [76]. Diesbezügliche Symptome sind beispielsweise Parästhesien wie Kribbeln und Taubheitsgefühle [77].

Eine Online-Umfrage bei Erwachsenen mit NF1 ergab, dass die hautbezogenen Lebensqualitäts-Scores erhöht waren, was auf eine schlechtere Lebensqualität hinweist. Besonders ausgeprägt waren die Ergebnisse im Vergleich zu den Werten der erwachsenen Kontrollgruppe in der Subdomäne „Emotionen“ [78]. Ebenso wurde in einem systematischen Literaturreview beschrieben, dass Patienten mit NF1 im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung über eine geringere hautspezifische Lebensqualität (unter Verwendung des Skindex) berichteten [79].

Insgesamt spielen hautbezogene Faktoren bei NF1 damit eine entscheidende Rolle für die Lebensqualität der Betroffenen. Dies und die Tatsache, dass der Endpunkt mittels PedsQL durch die Teilnehmer selbst berichtet wird, unterstreicht die Patientenrelevanz des Endpunkts.

Die patientenberichtete Erfassung der Lebensqualität mittels PedsQL wurde im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung von Selumetinib vom G-BA bereits als patientenrelevant erachtet [51].

Validität

Die Studie von Nutakki et al. [77] untersuchte für den PedsQL die anfängliche Anwendbarkeit, die interne Konsistenz-Reliabilität und Validität bei Erwachsenen mit NF1. Die Anwendbarkeit wurde anhand des Prozentsatzes der fehlenden Antworten gemessen, wobei dieser für alle Subskalen der Erwachsenenversion des NF1-spezifischen Instruments 4,8 % betrug. Die interne Konsistenz-Reliabilität wurde mittels Cronbachs Alpha gemessen. Die Reliabilitäten der Subskalen reichten von 0,72 bis 0,96, wobei alle Subskalen das für Gruppenvergleiche erforderliche Mindestreliabilitätskriterium von 0,70 übertrafen. Der Gesamtscore betrug 0,97 und übertraf damit das Reliabilitätskriterium von 0,90, das für die Analyse der individuellen Patientenwerte empfohlen wird. Die Konstruktvalidität wurde mit der Knowns-Group-Methode gemessen. Das PedsQL NF1-Modul unterschied dabei zwischen Erwachsenen mit NF1 mit ausgezeichnetem bis sehr gutem, gutem und mittelmäßigem bis schlechtem Gesundheitszustand. Die Ergebnisse belegen entsprechend die anfängliche Anwendbarkeit, die Reliabilität und Validität des PedsQL NF1-Moduls bei erwachsenen

Patienten. Das PedsQL NF1-Modul kann somit verwendet werden, um die multidimensionale Natur von NF1 auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit dieser Erkrankung zu verstehen [77].

Ebenso zeigte sich in einer Studie, welche die Messqualitäten des PedsQL NF1 Moduls bei 5-25-jährigen Patienten und deren Eltern untersucht, dass die PedsQL NF1-Modulskalen akzeptable bis ausgezeichnete Messeigenschaften aufweisen. Diese werden als standardisierte Messgrößen zur Beurteilung NF1-spezifischer Symptome und Probleme in der klinischen Forschung und Praxis bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen eingesetzt [80].

Die Validität des PedsQL wurde in Nutzenbewertungsverfahren für andere Indikationen bereits bewertet und als valide eingeschätzt [81, 82].

4.2.5.2.2.4 Sicherheit

Operationalisierung

In der Studie **KOMET** wurden alle unerwünschten Ereignisse erfasst, welche unter der Behandlung (Treatment emergent adverse events, TEAE) mit Selumetinib bzw. Placebo während der randomisierten Phase (sowie nach dem Crossover) einschließlich der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen aufgetreten sind. Ereignisse, die eindeutig auf Krankheitsprogression beruhen, sollten im Studienverlauf nicht als UE erfasst werden. Dazu zählen sowohl die Verschlechterung von Laborparametern als auch jeder gegenüber Studienbeginn klinisch relevante neue oder verschlimmerte medizinische Befund bei der körperlichen Untersuchung. Aus diesem Grund wurde auf Analysen der UE-Gesamtraten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen verzichtet.

Für den DCO 2 erfolgte die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.1 und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Die Darstellung der TEAE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt:

- Jegliche UE
- Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- SUE
- Dauerhafter Therapieabbruch aufgrund UE
- UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind

- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.
- SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmer und ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind.
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv).
- Gesamtraten AESI
- Schwerwiegende AESI
- Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3)

Folgende AESI werden dargestellt:

- Okulare Toxizität (PTs nach MedDRA zur Definition des AESI: Chorioretinopathie; Netzhautablösung; Netzhautenriss; Sehen verschwommen; Sehverschlechterung; Mouches volantes; Photopsie; Augenerkrankung; Photophobie; Netzhautvenenverschluss; Abhebung des retinalen Pigmentepithels)
- Hepatotoxizität (PTs nach MedDRA zur Definition des AESI: Arzneimittelbedingter Leberschaden; Alaninaminotransferase erhöht; Aspartataminotransferase erhöht)
- Muskuläre Toxizität (PTs nach MedDRA zur Definition des AESI: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht; Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems; Muskuläre Schwäche; Myalgie; Rhabdomyolyse; Myoglobin im Blut erhöht; Myoglobin im Urin nachweisbar; Akute Nierenschädigung; Myopathie)
- Kardiale Toxizität (PTs nach MedDRA zur Definition des AESI: Auswurfraction verkleinert; Ödem peripher; Periphere Schwellung; Ödem; Funktionsstörung des linken Ventrikels; Ventrikuläre Dysfunktion)

Da die oben genannten AESI auf einzelnen bzw. mehreren PTs basieren, erfolgt – neben der Darstellung der Gesamtraten UE – primär die Darstellung der in der Studie aufgetretenen SOC/PT. Dies folgt den Vorgaben der vom G-BA beschlossenen, aber noch nicht in Kraft getretenen neuen Vorlage [83], nach der AESI nicht mehr darzustellen sind. Die AESI werden aus Transparenzgründen ergänzend in Anhang 4-G.3 dargestellt.

Erhebung

UE wurden kontinuierlich während der randomisierten Phase einschließlich der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen nach Beendigung der Einnahme von Selumetinib bzw.

Placebo erhoben [10]. Zudem wurden UE auch telefonisch zu den Zyklen 3, 5, 7, 9 und 11 (jeweils an Tag 28) erfasst.

Auswertung

Für den Endpunkt „UE“ werden folgende Auswertungen auf Basis des Randomised Period SAF (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- Binäre Analyse
 - Patienten mit dem jeweiligem UE

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [65]. Da durch den Endpunkt Sicherheit das Auftreten bzw. die Verringerung von Nebenwirkungen beurteilt werden kann, handelt es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt. Die Gesamtrate jeglicher unerwünschten Ereignisse wird nur ergänzend dargestellt und entsprechend nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Der Grund hierfür ist, dass auch nicht patientenrelevante Ereignisse in dieser Gesamtrate enthalten sein können.

Validität

Die oben genannten UE wurden gemäß internationaler Standards nach MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) kodiert und gelten somit als valide.

4.2.5.2.3 Auswertungsmethodik

Analysesets

Für die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Endpunkte wurden die folgenden Analyseset berücksichtigt:

- Full Analysis Set (FAS): alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden (Selumetinib N=71; Placebo: N=74).
- Randomised Period Safety Analysis Set (Randomised Period SAF): Alle Patienten, die in die Studie randomisiert wurden und in der randomisierten Phase (siehe unten) mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Selumetinib N=71; Placebo: N=74).

Endpunkte zur Wirksamkeit (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden basierend auf dem FAS, Endpunkte zur Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) basierend auf dem Randomised Period SAF ausgewertet.

Für die Studie **KOMET** liegen neben den in Abschnitt 4.3.1.3 primär relevanten Ergebnissen der vergleichenden, 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, siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1) vor. Diese basieren auf Daten der randomisierten Phase und der Phase nach Crossover bis zum finalen Datenschnitt. Für die Analysesets der ergänzend dargestellten Auswertungen des finalen Datenschnitts sei auf Anhang 4-I verwiesen. Für alle weitere Informationen zu den prädefinierten Analysen sei aufgrund der ergänzenden Darstellung auf das klinische Studienprotokoll und den statistischen Analyseplan verwiesen [10, 12].

Studienphasen

Die Auswertungen der in Abschnitt 4.3.1.3. dargestellten Endpunkte basieren auf Daten der randomisierten Phase, d. h. längstens bis Zyklus 12, Tag 28 (zur Begründung siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1). Für die Erstellung des Studienberichts [7] wurde zur Identifikation von Daten der randomisierten Phase ein vom Studiensponsor im ADaM-Datensatz hinterlegter Flag verwendet. Aus Konsistenzgründen wurde dieser Flag für die Auswertungen der vorliegenden Nutzenbewertung verwendet. Für unerwünschte Ereignisse außerhalb dieses Zeitraums wurden Daten bis zu 30 Tage nach Absetzen von Selumetinib oder Placebo berücksichtigt.

Die Analyse der „Objektiven Ansprechrate“ erfolgte nicht zum Ende der randomisierten Phase, sondern zu einem späteren Zeitpunkt (nach 16 Zyklen). Die Bewertung der „Objektiven Ansprechrate“ nahm mehr Zeit in Anspruch als die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte, da das Ansprechen durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach dem ersten Ansprechen bestätigt werden musste [10]. Da die Zeit bis zum Ansprechen bei erwachsenen Patienten in einer offenen Phase-II-Studie 11 Monate betrug, wurde festgestellt, dass mindestens 16 Zyklen erforderlich wären, um einen aussagekräftigen Vergleich zwischen Selumetinib und Placebo zu ermöglichen [10, 84].

Analysen für Ansprechen-bezogene Endpunkte wurden basierend auf der „MRT-Erhebungen während der Behandlung“-Periode ausgewertet. Diese war wie folgt definiert: Daten nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Ende der Studienmedikation oder bis zum Datenschnitt, je nachdem, was früher eingetreten war.

Statistische Analysen

Endpunkte zur Wirksamkeit (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität; ausgenommen der unten genannten Endpunkte) wurden als Responderanalysen mittels Time-to-Event-Ansatz ausgewertet.

Endpunkte zur Sicherheit (unerwünschte Ereignisse) und die Endpunkte „PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation)“ und „Volumenreduktion der Zielläsion – Patienten mit einer Verringerung der Zielläsion um ≥ 20 %“ wurden als binäre Endpunkte ausgewertet.

Weitere Endpunkte zur Volumenreduktion der Zielläsion wurden als kontinuierliche Endpunkte ausgewertet.

Für alle Analysen wurden Effektschätzer, 95 %-Konfidenzintervalle (KI) und p-Werte berechnet. Auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurde mit einem Signifikanzniveau von 0,05 getestet.

Time-to-Event-Analysen

Responderanalysen mittels Time-to-Event-Analysen wurden als Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung um einen Schwellenwert in Höhe von 15 % der Skalenspannweite oder um eine definierte Anzahl von Punkten (je nach betrachtetem Instrument) gegenüber dem Wert zu Baseline durchgeführt. Patienten ohne Ereignis wurden am Tag der letzten verfügbaren Erhebung zensiert, wenn der Patient die Studie abgebrochen hatte bzw. am Tag der letzten verfügbaren Erhebung am oder vor dem Studienende für Patienten, die die Studie abgeschlossen haben. Die mediane Zeit bis zum Ereignis (inkl. Konfidenzintervall) wurde nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Hazard Ratio (HR) (inkl. Konfidenzintervall) wurde aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell ermittelt. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test. Das Cox-Proportional-Hazards-Modell umfasste „Behandlung“ und „Geographische Region“ als feste Effekte und „PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline“ als Kovariate. Für die Responderanalysen wurde Patienten mit einem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Studienbeginn berücksichtigt.

Für die Time-to-Event-Analysen der Endpunkte Schmerzlinderung chronischer Schmerzen und Schmerz anhand des PAINS-pNF (chronischer Schmerz) wurde die mediane Zeit bis zum Ereignis (inkl. Konfidenzintervall) nach der Turnbull-Methode berechnet. Die Hazard Ratio (inkl. Konfidenzintervall) wurde aus einem Cox-Proportional-Hazards-Modell ermittelt. Der p-Wert basiert auf einem generalisierten Log-Rank-Test. Das Cox-Proportional-Hazards-Modell für den Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ umfasste „Behandlung“ und „Geographische Region“ als feste Effekte und „PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline“ sowie „Score der Schmerzmedikation zu Baseline“ als Kovariaten. Das Cox-Proportional-Hazards-Modell für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF (chronischer Schmerz)“ umfasste „Behandlung“ und „Geographische Region“ als feste Effekte und „PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline“ als Kovariate.

Binäre Analysen

Für die binären Analysen wurden die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) unadjustiert berechnet. Konsistent zur im SAP [12] für den primären Endpunkt geplanten Testung wurde als p-Wert der Fisher's exact Test verwendet.

Kontinuierliche Analysen

Die kontinuierliche Analyse zu dem Endpunkt „beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion“ wurde als ANCOVA-Modell (Freiheitsgrade nach Kenward-Roger) durchgeführt zur Berechnung von Kleinstquadratschätzern (LS) für die mittlere Veränderung

und den Gruppenunterschied. Das Modell umfasste „Volumen des Zielläsion zu Baseline“ als Kovariate und die festen Effekte „Behandlung“, „durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion (< 3 , ≥ 3)“ und „Geographische Region“. Der p-Wert bezieht sich auf diesem Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Als standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) wurde Hedges' g mit Bias-Korrektur berechnet, wenn der p-Wert $< 0,05$ ist.

Die anderen kontinuierlichen Analysen zu den Endpunkten der Volumenänderung der Zielläsion (absolute/prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline) wurden unter Verwendung eines linearen Modells mit festen Effekten und Kenward-Roger-Freiheitsgraden geschätzt. Für einzelne Visiten umfasste das Modell „Volumen der Zielläsion zu Baseline“, „Behandlung“, „PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion (< 3 , ≥ 3)“ und „geographische Region“ als feste Effekte. Für die Analysen zum gesamten randomisierten Zeitraum umfasste das Modell zusätzlich „Visite“ und die Interaktionen „Volumen der Zielläsion zu Baseline*Visite“ und „Behandlungsgruppe*Visite“. Die LS-Mittelwertänderung ist die modellgeschätzte mittlere (prozentuale) Änderung gegenüber dem Ausgangswert innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Die Differenz im LS-Mittelwert ist der vom Modell geschätzte Unterschied zwischen den Gruppen. Der p-Wert wurde aus der Differenz im LS-Mittelwert unter Verwendung des oben genannten Modells abgeleitet. Als SMD wurde Hedges' g mit Bias-Korrektur berechnet, wenn der p-Wert $< 0,05$ ist.

Die kontinuierlichen Analysen der patientenberichteten Endpunkte wurden als Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) durchgeführt, um die Veränderungen gegenüber Studienbeginn zu berechnen. Die Adjustierung erfolgte bezüglich „PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion (< 3 , ≥ 3)“ (nicht für PAINS-pNF), „Behandlung“, „Zyklus“, „Wert zu Baseline“,⁶ „geographische Region“ und den Interaktionen „Behandlung*Zyklus“ und „Wert zu Baseline*Zyklus“⁶. Es wurde eine unstrukturierte Kovarianzmatrix verwendet, mit Ausnahme der Analysen für die Endpunkte „PGIS“ und „PGIC“, für die eine Compound Symmetry Matrix zum Einsatz kam. LS-Mittelwerte und Differenz der LS-Mittelwerte wurden aus der Interaktion „Behandlung*Zyklus“ geschätzt. Die nominalen p-Werte basieren auf einem zwei-seitigen Type-3-Test mit einem Signifikanzniveau in Höhe von 0,05. Hedges' g wurde nur im Falle eines statistisch signifikanten Unterschieds berechnet.

Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen für Time-to-Event-Analysen

Die mediane Zeit bis zum Ereignis (inkl. Konfidenzintervall) wurde nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet. Die Hazard Ratio (inkl. Konfidenzintervall) wurde aus eine

⁶ Nicht für die Analysen zum PGIC, da keine Erhebung zu Studienbeginn erfolgte.

Cox-Proportional-Hazards-Modell ermittelt. Der p-Wert basiert auf einem unstratifizierten Log-Rank-Test.

Das Cox-Proportional-Hazards-Modell umfasste „Behandlung“ und „geographische Region“ als feste Effekte und „PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline“ und „Score der Schmerzmedikation zu Baseline“ als Kovariaten bzw. „Behandlung“ als fester Effekt und „PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline“ als Kovariate.

Der Interaktions-p-Wert für den Zusammenhang zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal wurde mittels des zuvor genannten Cox-Proportional-Hazards-Modells inkl. eines Interaktionsterms Behandlung*Subgruppenmerkmal berechnet.

Subgruppenanalysen für binäre Analysen

Die Effektschätzer in den Subgruppen wurden, wie weiter oben für binäre Analysen beschrieben, berechnet. Die Interaktions-p-Werten wurden mittels Cochran's Q berechnet.

Subgruppenanalysen für kontinuierliche Analysen

Die kontinuierliche Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion wurde“ als ANCOVA-Modell (Freiheitsgrade nach Kenward-Roger) durchgeführt. Das Modell umfasste „Volumen der Zielläsion“ als Kovariate und die festen Effekte „Behandlung“, „durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion (< 3 , ≥ 3)“ und „geographische Region“. Die LS-Mittelwert-Veränderung (LS Mean Change) stellt die vom Modell geschätzte mittlere Veränderung (inkl. Standardfehler) innerhalb eines Behandlungsarms dar, während die Differenz der LS-Mittelwerte (Difference in LS Mean) den vom Modell geschätzten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen angibt. Der p-Wert bezieht sich auf diesen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Als standardisierte Mittelwertdifferenz wurde Hedges' g mit Bias-Korrektur berechnet. Der Interaktions-p-Wert wurde berechnet aus einem Type-III F-Test für die Interaktion aus Behandlung*Subgruppenmerkmal im ANCOVA-Modell.

Die weiteren kontinuierlichen Subgruppenanalysen zu den Endpunkten der Volumenänderung der Zielläsion (absolute/prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline) wurden unter Verwendung eines linearen Modells mit festen Effekten und Kenward-Roger-Freiheitsgraden durchgeführt. Für einzelne Visiten umfasste das Modell „Volumen der Zielläsion zu Baseline“, „Behandlung“, „PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion (< 3 , ≥ 3)“ und „geographische Region“ als feste Effekte. Für die Analysen zum gesamten randomisierten Zeitraum umfasste das Modell zusätzlich „Visite“ und die Interaktionen „Volumen der Zielläsion zu Baseline*Visite“ und „Behandlungsgruppe*Visite“. Die LS-Mittelwertänderung ist die modellgeschätzte mittlere (prozentuale) Änderung gegenüber dem Ausgangswert innerhalb jeder Behandlungsgruppe. Die Differenz im LS-Mittelwert ist der vom Modell geschätzte Unterschied zwischen den Gruppen. Der Interaktions-

p-Wert wurde berechnet für die Interaktion aus Behandlung*Subgruppenmerkmal im oben genannten Modell.

Datenschnitte

Für die Studie **KOMET** wurden drei Datenschnitte geplant und durchgeführt:

- Interimsanalyse (DCO1): nachdem der 100. randomisierte Studienteilnehmer die Möglichkeit hatte, den 16. Zyklus abzuschließen. Dieser Datenschnitt fand am 26. April 2024 statt.
- Primäre Analyse (DCO2): nachdem der letzte Studienteilnehmer die Möglichkeit hatte, den 16. Zyklus abzuschließen (d. h. nach dem Abschluss der Rekrutierung). Dieser Datenschnitt fand am 05. August 2024 statt.
- Finale Analyse (Final DCO): ca. 24 Zyklen nachdem der letzte Studienteilnehmer die Studienmedikation erhalten hat. Dieser Datenschnitt fand am 17. März 2025 statt.

Für die basierend auf Daten der Studie **KOMET** durchgeführten psychometrischen Analysen wurden zwei weitere Datenschnitte (DCO-PsychA; test data; November 2023 und DCO1; konfirmatorische Daten; April 2024; als alle 145 randomisierte Patienten die Möglichkeit hatten, ihre Bewertung zu Zyklus 12 abzuschließen) durchgeführt.

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 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 in Anhang 4-I dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{9, 7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Da für die vorliegende Nutzenbewertung nur eine Studie eingeschlossen wurde (siehe Abschnitt 4.3.1.1.5), wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

⁷ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁸ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für den primären Endpunkt der Studie **KOMET** wurde im Studienbericht [7] eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Diese Sensitivitätsanalyse betraf die objektive Ansprechrate zum Ende von Zyklus 16 und berücksichtigte alle verfügbaren MRT-Messungen, d. h. ohne Ausschluss von Scans während einer ggf. unterbrochenen Gabe der Studienmedikation (> 28 fortlaufende Tage ohne verabreichte Studienmedikation). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren identisch zu den Ergebnissen der Hauptanalyse des primären Endpunkts und zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Selumetinib gegenüber Placebo [7].

Für die vorliegenden Nutzenbewertung wurden zudem Sensitivitätsanalysen für die Schmerzlinderung chronischer Schmerzen und den PGIC durchgeführt:

Schmerzlinderung chronischer Schmerzen

Für den Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ wurden die im SAP präspezifizierten Sensitivitätsanalysen I und II dargestellt (für die Operationalisierung siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.3.2). Die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogenen Analysen werden jedoch abweichend vom SAP (dort geplante Auswertung für das Pain FAS)¹⁰ [12] für das FAS dargestellt. Die diesbezüglichen Ergebnisse waren konsistent zu denjenigen der Hauptanalyse.

PAINS-pNF

Für den PAINS-pNF wurde im Rahmen des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.3.2) eine prädefinierte MID in Höhe von mindestens 2 Punkten festgelegt. Aus Transparenzgründen wurden daher Analysen unter Berücksichtigung einer MID in Höhe von 2 Punkten dargestellt. Da die Analysen zur

¹⁰ Alle Patienten mit einem PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion ≥ 3 zu Baseline

Schmerzspitze auf ganzzahligen Werten beruhen (maximaler PAINS-pNF-Wert für Schmerzspitzen), sind die Analysen bzw. Ergebnisse mit 1,5 Punkten und 2 Punkten identisch.

PGIC

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC“ wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in welcher zwei Verbesserungs-/Verslechterungskategorien (statt drei Verbesserungs-/Verslechterungskategorien in der Hauptanalyse) der siebenstufigen Skala analysiert wurden. Diese Sensitivitätsanalyse stellt eine konservativere Analyse als die Hauptanalyse dar und wurde aus diesem Grund zusätzlich herangezogen. Die diesbezüglichen Ergebnisse waren identisch zu denjenigen der Hauptanalyse und zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Für weitere Details zur Operationalisierung der Analysen sei auf Abschnitt 4.2.5.2.2.3.3 verwiesen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen.

Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Subgruppenanalysen zu allen für die Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigten Endpunkten vorgenommen. Subgruppenanalysen für ergänzend dargestellte Endpunkte (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2) wurden nicht durchgeführt.

Bei den Subgruppenanalysen wurden die in Tabelle 4-4 genannten Subgruppenmerkmale berücksichtigt.

Tabelle 4-4: Subgruppenmerkmale und zugehörigen Merkmalsausprägungen in der Studie KOMET – RCT

Subgruppenmerkmal	Merkmalsausprägungen
Alter ^a	• 18 bis < 30 Jahre • 30 bis < 65 Jahre • ≥ 65 Jahre
Geschlecht ^a	• Männlich • Weiblich
Abstammung ^a	• Asiatisch • Schwarz oder Afroamerikanisch • Weiß • Andere: Andere und nicht berichtet
Ethnic ^a	• Hispanisch oder Lateinamerikanisch • Nicht Hispanisch oder Lateinamerikanisch
Geographische Region ^a	• Nordamerika: USA und Kanada • Europa: Frankreich, Deutschland Italien, Polen, Spanien und das Vereinigte Königreich • Asien: China und Japan • Rest der Welt: Australien, Brasilien and Russland
Lokalisation der Zielläsion ^a	• Extremitäten • Kopf/Hals: Kopf, Kopf und Hals • Rumpf/Extremitäten • Rumpf: Rumpf, Hals/Rumpf und Körper

Subgruppenmerkmal	Merkmalsausprägungen
Volumen der Zielläsion zu Baseline ^a	Nach Terzilen
Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline ^b	< 3 ≥ 3
Geographische Region ^b	- China - Japan - Europa: Frankreich, Deutschland Italien, Polen, Russland, Spanien und das Vereinigte Königreich - Rest der Welt: Australien, Brasilien, Kanada und die Vereinigten Staaten
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: A priori geplante Subgruppenmerkmale. b: Stratifizierungsfaktor	

Gemäß vorliegender Dossiervorlage wurden Subgruppenanalysen zu a priori geplanten Merkmalen durchgeführt. Zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers lag bereits eine vom G-BA beschlossene, aber noch nicht in Kraft getretene neue Vorlage vor [83], nach der Subgruppenanalysen zu Stratifikationsfaktoren durchzuführen sind. Daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung Subgruppenanalysen sowohl für a priori geplante Merkmale als auch für Stratifikationsfaktoren der Studie **KOMET** durchgeführt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen¹¹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹² oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung

¹¹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹² Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹³ und Rücker (2012)¹⁴ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁵.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{16, 17, 18}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*

¹³ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁴ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹⁵ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁶ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁷ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁸ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KOMET	ja	ja	abgeschlossen	Geplante Studiendauer ca. 24 Monate nachdem der letzte Studienteilnehmer die Studienmedikation erhalten hat. Datenschnitte^{a,b} <u>Interimsanalyse (DCO1)</u>: nachdem der 100. randomisierte Studienteilnehmer die Möglichkeit hatte, den 16. Zyklus abzuschließen (26. April 2024) <u>Primäre Analyse (DCO2)</u>: nachdem der letzte Studienteilnehmer die Möglichkeit hatte, den 16. Zyklus abzuschließen (d. h. nach dem Abschluss der Rekrutierung) (05. August 2024)	Selumetinib Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				<u>Finale Analyse (Final DCO):</u> ca. 24 Zyklen nachdem der letzte Studienteilnehmer die Studienmedikation erhalten hat ^c (17.03.2025)	
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Für die basierend auf Daten der Studie KOMET durchgeführten psychometrischen Analysen wurden zwei weitere Datenschnitte (DCO-PsychA; test data; November 2023 und DCO1; konfirmatorische Daten; April 2024; als alle 145 randomisierte Patienten die Möglichkeit hatten, ihre Bewertung zu Zyklus 12 abzuschließen) durchgeführt. b: 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 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 in Anhang 4-I dargestellt. c: Es werden keine weiteren Analysen mehr durchgeführt. Zu den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-5 hat den Stand 10. Oktober 2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	-

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

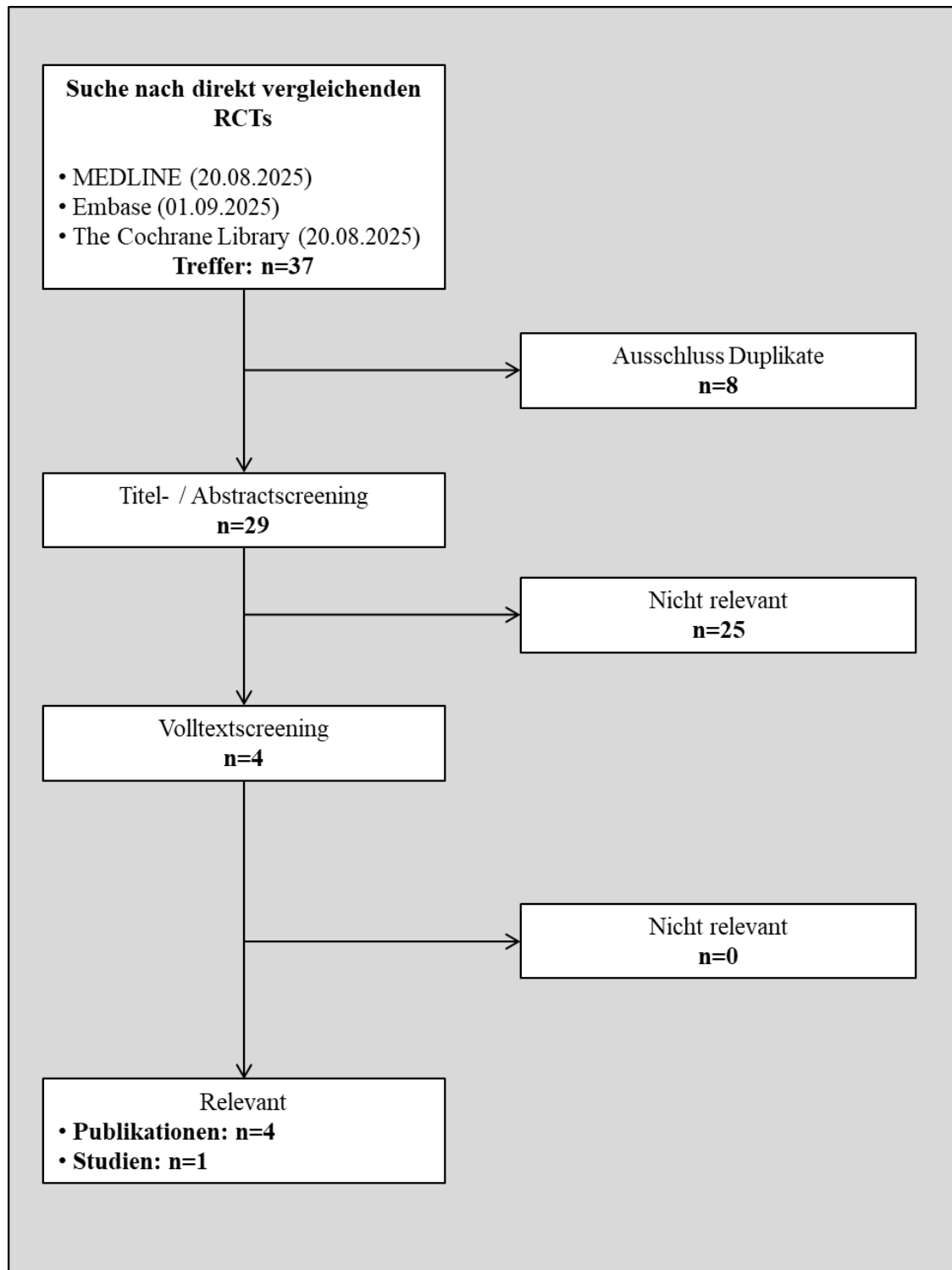


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
KOMET	Clinicaltrials.gov: NCT04924608 [85]	ja	ja	abgeschlossen (siehe Tabelle 4-5)
	EU Clinical Trials: 2020-005607-39 [86]			
	CTIS : 2023-507336-20-00 [87]			
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist 21.08.2025 (Datum der Durchführung der Recherche).

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
KOMET	Keine	ja	ja	ja
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-8 ist 21.08.2025 (Datum der Durchführung der Recherche).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^{d,e} (ja/nein [Zitat])
KOMET	ja	ja	nein	ja [7]	ja [85–87]	ja [42, 88]
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. e: Der ICTRP-Registereintrag wurde über die bibliographische Literaturrecherche (Cochrane Central Register of Controlled Trials) identifiziert.						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KOMET	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit inoperablen ^a , symptomatischen ^b PN bei NF1.	Selumetinib (n=71) Placebo (n=74)	Geplante Studiendauer ca. 24 Monate nachdem der letzte Studienteilnehmer die Studienmedikation erhalten hat. Datenschnitte^{c,d} <u>Interimsanalyse</u> <u>(DCO1)</u> : nachdem der 100. randomisierte Studienteilnehmer die Möglichkeit hatte, den 16. Zyklus abzuschließen (26. April 2024) <u>Primäre Analyse</u> <u>(DCO2)</u> : nachdem der letzte Studienteilnehmer die Möglichkeit hatte, den 16. Zyklus abzuschließen (d. h. nach dem Abschluss der Rekrutierung) (05. August 2024)	Länder: Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, USA und Vereinigtes Königreich Zeitraum: 19.11.2021 (erster Patient hat Einverständniserklär- ung unterzeichnet) Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 17. März 2025 liegen vor.	<u>Primärer Endpunkt</u> ORR <u>Sekundäre</u> <u>Endpunkte</u> Volumenänderung der Zielläsion PAINS-pNF Schmerzlinderung chronischer Schmerzen Schmerzmedikation PGIC PGIS PII-pNF PROMIS PlexiQoL PedsQL EQ-5D VAS ORR DOR PFS TTP TTR UE

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Finale Analyse (Final DCO):</u> ca. 24 Zyklen nachdem der letzte Studienteilnehmer die Studienmedikation erhalten hat ^e (17.03.2025)		
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Inoperabel ist definiert als ein PN, das nicht vollständig chirurgisch entfernt werden kann, ohne dass das Risiko einer erheblichen Morbidität (einschließlich erheblicher Blutungen oder Nervenschädigung und/oder umliegenden lebenswichtigen Strukturen) besteht, weil das PN lebenswichtige Strukturen umschließt oder sich in deren Nähe befindet, invasiv ist oder eine hohe Vaskularität aufweist; oder ein inakzeptables Risiko durch die Vollnarkose nach Maßgabe des Prüfarztes. b: Symptomatisch ist definiert als klinisch signifikante, durch das PN verursachte Symptome nach Maßgabe des Prüfarztes; zu den Symptomen können unter anderem Schmerzen, motorische Störungen und Entstellungen gehören. c: Für die basierend auf Daten der Studie KOMET durchgeführten psychometrischen Analysen wurden zwei weitere Datenschnitte (DCO-PsychA; test data; November 2023 und DCO1; konfirmatorische Daten; April 2024; als alle 145 randomisierte Patienten die Möglichkeit hatten, ihre Bewertung zu Zyklus 12 abzuschließen) durchgeführt. d: 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 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 in Anhang 4-I dargestellt. e: Es werden keine weiteren Analysen mehr durchgeführt. Zu den für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Datenschnitte siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.1.						

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – Studie **KOMET** – RCT

Studie	Selumetinib/BSC	Placebo/BSC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KOMET	Selumetinib 25 mg/m ² BID	Placebo 25 mg/m ² BID	Die zu verabreichende Dosis erfolgt in Abhängigkeit von der Körperfläche. Die diesbezügliche Dosierungsvorgaben sind in Tabelle 4-15 dargestellt. Alle Patienten erhielten zusätzlich zur Studienmedikation BSC. Weitere Details zu Studienmedikation und Begleittherapie siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.2.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.			

Tabelle 4-12: Demographische Charakteristika (FAS) – Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024		Selumetinib/BSC (N=71)	Placebo/BSC (N=74)
Alter, Jahre ^a	MW (SD)	32,6 (11,42)	29,8 (8,72)
	Median	31	28
	Min–Max	18–60	18–53
Geschlecht, n (%)	Männlich	33 (46,5)	42 (56,8)
	Weiblich	38 (53,5)	32 (43,2)
Abstammung, n (%)	Asiatisch	22 (31)	23 (31,1)
	Schwarz oder afroamerikanisch	6 (8,5)	3 (4,1)
	Weiß	38 (53,5)	43 (58,1)
	Andere	2 (2,8)	3 (4,1)
	Fehlend	3 (4,2)	2 (2,7)
Ethnic, n (%)	Hispanisch oder lateinamerikanisch	5 (7,0)	9 (12,2)
	Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	63 (88,7)	63 (85,1)
	Fehlend	3 (4,2)	2 (2,7)
Geographische Region, n (%) ^b	China	11 (15,5)	13 (17,6)
	Japan	7 (9,9)	8 (10,8)
	Europa ^c	31 (43,7)	30 (40,5)
	Rest der Welt ^c	22 (31)	23 (31,1)
SD: Standardabweichung Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Alter zum Zeitpunkt des Screenings b: Stratifikationsfaktoren c: Europa: Frankreich, Deutschland, Italien, Polen, Russland, Spanien und das Vereinigte Königreich. Rest der Welt: Australien, Brasilien, Kanada und die Vereinigten Staaten.			

Tabelle 4-13: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline – NF1 Diagnose und Zielläsion (FAS) – Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024		Selumetinib/ BSC (N=71)	Placebo/ BSC (N=74)
Zeit seit der Diagnose von NF1 bis zum Start der Studienintervention, Jahre	N*	70 ^a	74
	MW (SD)	23,140 (13,4556)	18,572 (12,6994)
	Median	23,014	18,739
	Min–Max	0,06–60,87 ^a	0,04–47,00
Zeit seit der Diagnose des inoperablen PN bis zum Start der Studienintervention, Jahre	N*	70 ^b	74
	MW (SD)	8,688 (11,4275)	8,101 (11,2717)
	Median	2,509	2,278
	Min–Max	0,04–45,89	0,03–38,92
Gründe für die Inoperabilität des PN, n (%)	Umhüllung lebenswichtiger Strukturen durch PN	19 (26,8)	25 (33,8)
	PN in der Nähe lebenswichtiger Strukturen	36 (50,7)	40 (54,1)
	Invasivität des PN	32 (45,1)	34 (45,9)
	Hohe Vaskularität des PN	19 (26,8)	25 (33,8)
	Inakzeptables Risiko durch die Vollnarkose	1 (1,4)	0
	Andere	13 (18,3)	17 (23,0)
	Fehlend	1 (1,4)	0
Diagnostische Kriterien für NF1 ^b , n (%)	Jegliche Café-au-lait-Flecken ^c	56 (78,9)	54 (73,0)
	Bilaterale Café-au-lait-Flecken ^c	42 (59,2)	46 (62,2)
	Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste	49 (69)	49 (66,2)
	Bilaterale Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste	45 (63,4)	43 (58,1)
	Optikusgliom	7 (9,9)	7 (9,5)
	Zwei oder mehr Lisch-Knötchen oder zwei oder mehr choroidale Anomalien	30 (42,3)	33 (44,6)
	Ausgeprägte Knochenveränderung	11 (15,5)	15 (20,3)
	NF1 heterozygote pathogene Variante	29 (40,8)	21 (28,4)
	Elternteil mit NF1 nach den oben genannten Kriterien	16 (22,5)	23 (31,1)

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024		Selumetinib/ BSC (N=71)	Placebo/ BSC (N=74)
	Fehlend	1 (1,4)	1 (1,4)
Volumen der Zielläsion, ml	MW (SD)	480,91 (1.230,971)	539,53 (927,236)
	Median	91,95	221,85
	Min–Max	0 ^d –6264,3	9,1–5621,9
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Hals/Rumpf	8 (11,3)	11 (14,9)
	Rumpf/Extremitäten	16 (22,5)	11 (14,9)
	Kopf und Hals	7 (9,9)	5 (6,8)
	Kopf	5 (7)	7 (9,5)
	Extremitäten	13 (18,3)	18 (24,3)
	Körper	1 (1,4)	2 (2,7)
	Rumpf	21 (29,6)	19 (25,7)
	Andere	0	1 (1,4)
Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik ^e , n (%)	Jegliche Symptome	71 (100)	74 (100)
	Verlust der Sehkraft	2 (2,8)	3 (4,1)
	Motorische Störungen im Gesicht	7 (9,9)	3 (4,1)
	Hörverlust	2 (2,8)	0
	Schluckbeschwerden	2 (2,8)	2 (2,7)
	Sprachstörungen	0	1 (1,4)
	Atemwegsobstruktion	2 (2,8)	3 (4,1)
	Atemwegsbeeinträchtigung	1 (1,4)	1 (1,4)
	Blasendysfunktion	1 (1,4)	2 (2,7)
	Darmdysfunktion	2 (2,8)	2 (2,7)
	Motorische Schwäche	14 (19,7)	19 (25,7)
	Beeinträchtigung der Bewegung	19 (26,8)	19 (25,7)
	Sensorische Defizite	8 (11,3)	13 (17,6)
	PN-bezogene Entstellungen	23 (32,4)	17 (23,0)
	Schmerz	62 (87,3)	61 (82,4)
	Andere Symptome	12 (16,9)	19 (25,7)
Morbiditätskategorie der Zielläsion ^e , n (%)	Atemwege	3 (4,2)	3 (4,1)
	Darm/Blase	2 (2,8)	2 (2,7)
	Entstellung	23 (32,4)	17 (23,0)
	Motorfunktion	30 (42,3)	27 (36,5)
	Schmerzen	62 (87,3)	61 (82,4)

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024		Selumetinib/ BSC (N=71)	Placebo/ BSC (N=74)
	Sehfähigkeit	3 (4,2)	3 (4,1)
	Sonstige	11 (15,5)	20 (27,0)
Anzahl der von der Zielläsion hervorgerufenen Morbiditäten	SD (MW)	1,9 (1,03)	1,8 (0,91)
	Median	2	2
	Min–Max	1–5	1–5
PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline ^f	< 3	21 (29,6)	21 (28,4)
	≥ 3	50 (70,4)	53 (71,6)
N*: Anzahl Patienten, von denen Daten für das jeweilige Charakteristikum vorliegen Die weiteren Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Die Zeit von der Diagnose von NF1 bis zum Beginn der Studienintervention betrug > 60 Jahre, da diese auf der Grundlage des Geburtsdatums berechnet wurde und das Alter zum Zeitpunkt des Screenings im eCRF erfasst und nicht berechnet wurde. b: Patienten konnten mehr als ein diagnostisches Kriterium für NF1 haben c: Umfasst nur Patienten mit ≥ 6 Flecken. d: Zwei Patienten im Selumetinib-Arm hatten einen Wert von Null in dem Tabellenoutput aufgrund der Formatierung, so dass die aktuellen Werte des Tumolvolumen auf Null trunziert wurden. e: Patienten konnten mehrere Symptome und Morbiditätskategorien aufweisen. f: Stratifizierungsfaktor			

Tabelle 4-14: Krankheitsspezifische Charakteristika zu Baseline – Nicht-Zielläsion (FAS) – Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024		Selumetinib/ BSC (N=71)	Placebo/ BSC (N=74)
Jegliche Nicht-Zielläsion, n (%)	Nein	53 (74,6)	44 (59,5)
	Ja	18 (25,4)	30 (40,5)
Lokalisation der Nicht-Zielläsion, n (%)	Hals/Rumpf	4 (5,6)	4 (5,4)
	Rumpf/Extremitäten	2 (2,8)	9 (12,2)
	Kopf und Hals	5 (7,0)	2 (2,7)
	Kopf	1 (1,4)	1 (1,4)
	Extremitäten	0	4 (5,4)
	Rumpf	6 (8,5)	8 (10,8)
	Andere	0	2 (2,7)
Von der Nicht-Zielläsion hervorgerufene Symptomatik ^a , n (%)	Jegliche Symptome	19 (26,8)	31 (41,9)
	Verlust der Sehkraft	0	1 (1,4)
	Schluckbeschwerden	1 (1,4)	0
	Atemwegsobstruktion	1 (1,4)	0
	Blasendysfunktion	1 (1,4)	0
	Darmdysfunktion	1 (1,4)	0
	Motorische Schwäche	3 (4,2)	6 (8,1)
	Beeinträchtigung der Bewegung	5 (7,0)	10 (13,5)
	Sensorische Defizite	1 (1,4)	2 (2,7)
	PN-bezogene Entstellungen	9 (12,7)	6 (8,1)
	Schmerz	15 (21,1)	24 (32,4)
	Andere Symptome	0	5 (6,8)
Morbiditätskategorie der Nicht- Zielläsion ^a , n (%)	Atemwege	2 (2,8)	1 (1,4)
	Darm/Blase	1 (1,4)	0
	Entstellung	9 (12,7)	6 (8,1)
	Motorfunktion	7 (9,9)	10 (13,5)
	Schmerzen	15 (21,1)	24 (32,4)
	Sehfähigkeit	0	1 (1,4)
	Sonstige	0	5 (6,8)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Patienten konnten mehrere Symptome und Morbiditätskategorien aufweisen.			

Die demographischen und krankheitsspezifischen Charakteristika zu Baseline sind repräsentativ für die Zielpopulation und ausgewogen zwischen den Behandlungsarmen, mit Ausnahme des medianen Tumorvolumens der Zielläsion, dem Anteil von Patienten mit einer Nicht-Zielläsion und dem Anteil an Patienten mit Entstellungen im Zusammenhang mit der Zielläsion. Eine etwaige Ungleichverteilung des Tumorvolumens zu Studienbeginn hat jedoch keine Auswirkung auf die Art des Ansprechens auf eine Behandlung [89]. Eine PN-Folgetherapie wurde bei einem Patienten über den gesamten Studienzeitraum (bis zum finalen Datenschnitt dokumentiert (Everolimus).

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

4.3.1.2.1 Studiendesign

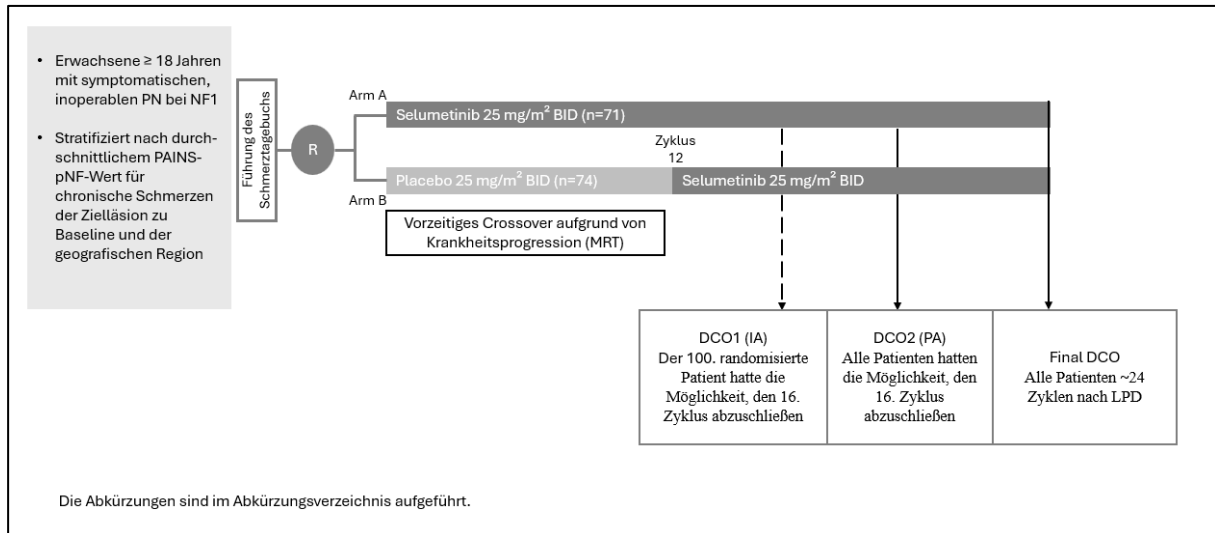
Die **KOMET**-Studie stellt die erste und bislang einzige als auch größte randomisierte, doppelblinde, multizentrische, international durchgeführte und Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Behandlung von Erwachsenen mit NF1 und PN dar [42]. Gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie **KOMET** der höchsten Evidenzstufe Ib [5]. Im Vergleich zu einarmigen Zulassungsstudien anderer MEK1/2-Inhibitoren [90–92] liefert die Studie **KOMET** somit methodisch hochwertigere und darüber hinaus vergleichende Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dies erhöht die Aussagekraft hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation.

In die Studie **KOMET** wurden erwachsene Patienten mit NF1 eingeschlossen, deren PN symptomatisch und inoperabel war. Die Patienten mussten ein PN und mindestens ein NF1-bezogenes Diagnosekriterium gemäß internationaler Konsensusempfehlungen [93] aufweisen. Zudem mussten die Patienten ein Schmerztagebuch (PAINS-pNF) führen und auf einer stabilen Schmerzmedikation sein. Weitere Einschlusskriterien waren ein ECOG-Status von 0 oder 1 sowie mindestens ein messbares PN, das als eine in einer Dimension gemessene Läsion von mindestens 3 cm definiert war.

Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten, bei denen eine Erkrankung vorlag, die, nach Ansicht des Prüfarztes, eine Studienteilnahme für den Patienten nicht ratsam macht oder die Einhaltung des Protokolls gefährden würde. Zudem wurden Patienten mit bestätigtem oder vermutetem malignem Gliom oder MPNST, Patienten mit anamnestic bekannten malignen Erkrankungen, bestimmten Infektions- oder kardiovaskulären Erkrankungen sowie Patienten, die mit MEK-Inhibitoren oder systemischen PN-Behandlungen vorbehandelt waren, von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen (vollständige Ein- und Ausschlusskriterien siehe Anhang 4-E). Die Zuweisung der Patienten zur Studienmedikation erfolgte randomisiert durch ein IRT.

Das Design der Studie **KOMET** ist in Abbildung 4-4 dargestellt. Die doppelblinde, randomisierte Vergleichsphase der **KOMET**-Studie umfasste 12 Behandlungszyklen von jeweils 28 Tagen. Die Dauer der vergleichenden Phase ist ausreichend dimensioniert, um belastbare und aussagekräftige Wirksamkeitsvergleiche zwischen Selumetinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. So beträgt die mediane Zeit bis zum Ansprechen in der Studie **KOMET** 3,73 Monate [7]. Auch in der Sprint Studie betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen deutlich unter einem Jahr (8 Monate) [94]. In einer offenen Phase-II-Studie betrug die Zeit bis zum Ansprechen bei Erwachsenen ebenso unter einem Jahr (11 Monate) [84].

Insgesamt wurden 145 Patienten in die Studie im Verhältnis 1:1 (71 Patienten in den Selumetinib-Arm und 74 Patienten in den Placebo-Arm) randomisiert. Durchgeführt wurde die Studie in 33 Zentren in 13 Ländern [7]. Die Patienten des Placebo-Studienarms, der aus ethischen Gründen auf 12 Zyklen limitiert war, wurden nach Ende des 12. Zyklus auf Selumetinib umgestellt. Ungeachtet dessen war ein Crossover aufgrund von Krankheitsprogression auch vor dem Ende des 12. Zyklus möglich. Dies war bei 3 Patienten der Fall (Tag 206/Zyklus 8; Tag 217/Zyklus 8; Tag 289/Zyklus 10). Angesichts des geringen Anteils an Patienten mit einem Crossover vor Abschluss des 12. Zyklus und der Tatsache, dass diese Patienten den überwiegenden Teil der randomisierten Phase bereits absolviert hatten, stützt sich die vorliegende Nutzenbewertung primär auf die Daten der doppelblinden Vergleichsphase. Insbesondere bei einer seltenen Erkrankung ist die Verfügbarkeit vergleichender Evidenz von hoher Relevanz. Ein Datenschnitt zum Zeitpunkt des Crossovers des ersten Patienten würde zu einem Informationsverlust führen, während die potenzielle Verzerrung durch die wenigen Crossover-Fälle als vernachlässigbar einzuschätzen ist. Vor diesem Hintergrund wird auf eine Darstellung des Datenschnitts zum Zeitpunkt des Crossovers des ersten Patienten (siehe [4]) verzichtet, da dieser keinen relevanten zusätzlichen Erkenntnisgewinn bieten würde. Ungeachtet dessen werden die Ergebnisse des finalen Datenschnitts, der die Ergebnisse aller Patienten nach Crossover berücksichtigt, ergänzend im Anhang 4-I aus Transparenzgründen dargestellt. Die in Anhang 4-I dargestellten Ergebnisse zeigen eine unter Selumetinib anhaltende Verbesserung bei schmerzbezogenen Endpunkten und eine gegenüber der randomisierten Studienphase im Wesentlichen konsistentes Sicherheitsprofil (siehe auch Abschnitt 4.4.2).

Abbildung 4-4: Design der Studie **KOMET**

Quelle:[10]

Für die Studie **KOMET** waren folgende Datenschnitte geplant:

- Interimsanalyse (DCO1): nachdem der 100. randomisierte Studienteilnehmer die Möglichkeit hatte, den 16. Zyklus abzuschließen. Dieser Datenschnitt fand am 26. April 2024 statt.
- Primäre Analyse (DCO2): nachdem der letzte Studienteilnehmer die Möglichkeit hatte, den 16. Zyklus abzuschließen (d. h. nach dem Abschluss der Rekrutierung). Dieser Datenschnitt fand am 05. August 2024 statt.
- Finale Analyse (Final DCO): ca. 24 Zyklen nachdem der letzte Studienteilnehmer die Studienmedikation erhalten hat. Dieser Datenschnitt fand am 17. März 2025 statt.

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 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 in Anhang 4-I dargestellt.

4.3.1.2.1.2 Studienmedikation und Begleittherapie

Studienmedikation

Nach der Randomisierung erhielten die Patienten entweder Selumetinib 25 mg/m² BID oral oder Placebo entsprechend der in Tabelle 4-15 genannten Dosierungsvorgaben. Die Kapseln der Studienmedikation sollten zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden, jedoch nicht weniger als 6 Stunden, auf nüchternen Magen (2 Stunden vor und eine Stunde nach der

Einnahme keine Speisen oder Getränke außer Wasser) unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt werden¹⁹.

Tabelle 4-15: Dosierungsvorgaben von Selumetinib nach Körperoberfläche in der Studie **KOMET – RCT**

Körperoberfläche in m ²	Selumetinib Dosis in mg	
	Morgens	Abends
1,1 bis 1,29	30	30
1,3 bis 1,49	35	35
1,5 bis 1,69	40	40
1,7 bis 1,89	45	45
≥ 1,90	50	50
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Die Teilnehmer im Selumetinib-Studienarm erhielten 25 mg/m² Selumetinib als orale Kapseln, bis ein Abbruchkriterium für die Behandlung mit Selumetinib (Entscheidung des Prüfarztes, ausgewählte UE, Entscheidung des Patienten, mangelnde Compliance, Schwangerschaft, Beginn einer Folgetherapie zur Behandlung der NF1-PN, Progress der Erkrankung (Details siehe [10])) erfüllt war. Die Behandlung mit Selumetinib konnte auch nach dem finalen Datenschnitt fortgesetzt werden, sofern ein klinischer Nutzen erkennbar und kein Abbruchkriterium erfüllt ist.

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. Sofern ein Patient die Studienmedikation dauerhaft abbrach, verblieb der Patient für eine 30-tägige sicherheitsbezogene Nachbeobachtung in der Studie.

Ein Crossover war auch während der Studie aufgrund von Krankheitsprogression (nachgewiesen mittels MRT) möglich. Die Patienten des Placebo-Studienarms, der aus ethischen Gründen auf 12 Zyklen limitiert war, wurden nach Ende des 12. Zyklus auf Selumetinib umgestellt.

Beantragte der Prüfarzt während der randomisierten Phase eine Entblindung aufgrund vermuteter Krankheitsprogression und wurde der Antrag als angemessen bewertet, erfolgte eine Bewertung der entsprechenden MRT-Aufnahmen durch ICR gemäß REiNS-Kriterien. Eine Entblindung war nur zulässig, wenn der ICR eine bildgebende Progression bei dem Patienten bestätigte. Wurde der Patient im Placebo-Arm behandelt, erfolgte eine Umstellung auf Selumetinib. Die anschließende Behandlung wurde unverblindet fortgeführt.

¹⁹ Ab dem Ende von Zyklus 24 (Zyklus 25, Tag 1) mussten die Patienten die oben beschriebenen Vorgaben nicht mehr einhalten, d. h. die Teilnehmer konnten zu jedem Zeitpunkt bezogen auf die Selumetinib-Einnahme essen.

Begleittherapie

Jede Begleittherapie, jedes Verfahren, jede andere Medikation oder jeder Impfstoff (einschließlich rezeptfreier oder verschreibungspflichtiger Medikamente, Vitamine und/oder pflanzlicher Präparate), die der Prüfarzt für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten als notwendig erachtete und die der Patient ab dem Zeitpunkt des Screenings oder während der Studie erhielt, einschließlich des 30-tägigen Nachbeobachtungszeitraums nach der letzten Dosis der Studienintervention, musste im eCRF dokumentiert werden. Hinsichtlich Begleittherapien galten die in Tabelle 4-16 genannten Einschränkungen und Verbote bzw. Erlaubnisse.

Während der gesamten **KOMET**-Studie sollten die Teilnehmer keine Änderungen oder Ergänzungen der Begleitmedikation vornehmen, insbesondere keine, die den Metabolismus von Selumetinib beeinflussen könnten (wie beispielsweise moderate/starke CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer sowie moderate/starke CYP3A4-Induktoren), es sei denn diese waren klinisch indiziert (siehe nachfolgende Ausführungen zu BSC und Begleittherapie). Den Studienteilnehmern wurde empfohlen, auf den Einsatz natürlicher/pflanzlicher Produkte sowie anderer „Volksheilmittel“ zu verzichten. Sollte dennoch eine Anwendung solcher Produkte erfolgen, musste dies ebenso wie die Einnahme von Vitaminen, Nahrungsergänzungsmitteln und anderen Begleitmedikamenten im eCRF dokumentiert werden [10].

Tabelle 4-16: Verbote und Einschränkungen hinsichtlich Begleittherapien in der Studie **KOMET – RCT**

Verbotene Therapie/Wirkstoffklasse	Verwendung (einschließlich zulässiger Höchstdauer und besonderer Situationen, in denen sie zulässig ist)
Andere Prüfpräparate	Nicht erlaubt für 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Nicht erlaubt während der Studie.
MEK-Inhibitor	Eine frühere Behandlung ist verboten und während der Studie nicht erlaubt (mit Ausnahme der Selumetinib-Studienmedikation).
Andere systemische gezielte Behandlung der PN (einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie, gezielte Therapie, biologische Therapie oder monoklonale Antikörper)	Nicht erlaubt für 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor der ersten Dosis der Studienmedikation. Nicht erlaubt während der Studie.
Strahlentherapie	Nicht erlaubt für 6 Wochen vor Beginn der Studienmedikation. Strahlentherapie (vor oder während der Studie) für Ziel- oder Nicht-Zielläsionen nicht erlaubt.
Wachstumsfaktoren	Innerhalb der letzten 7 Tage vor dem Screening nicht erlaubt.
Bluttransfusionen (rote Blutkörperchen oder andere Blutprodukte)	Innerhalb der letzten 28 Tage vor der Screeninguntersuchung nicht erlaubt.
Multivitamine, die Vitamin E enthalten	Muss 7 Tage vor Beginn der Studienmedikation abgesetzt werden. Nicht erlaubt während der Studie.

Verbotene Therapie/Wirkstoffklasse	Verwendung (einschließlich zulässiger Höchstdauer und besonderer Situationen, in denen sie zulässig ist)
Pflanzliche Ergänzungen oder Medikamente, die bekanntermaßen starke oder moderate Inhibitoren oder Induktoren von CYP3A4 oder starke oder moderate Inhibitoren von CYP2C19 sind. Substrate von OAT3.	Muss mindestens 14 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger ist) vor der ersten Dosis der Studienmedikation sicher abgesetzt werden. Starke oder moderate Induktoren von CYP3A4 sind zu keinem Zeitpunkt der Studie erlaubt. Während des ersten Zyklus sollte die gleichzeitige Einnahme von starken oder moderaten Inhibitoren von CYP3A4 oder CYP2C19 bis nach der Pharmakokinetik-Bewertung vermieden werden. Wenn die gleichzeitige Anwendung von Selumetinib mit starken oder moderaten CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitoren während des restlichen Studienverlaufs nicht vermieden werden kann, sollte die Selumetinib-Dosis wie in Tabelle J15 des Protokolls [10] angegeben reduziert werden. Die Selumetinib-Dosis sollte für die Dauer der gleichzeitigen Therapie mit dem starken oder moderaten CYP3A4- oder CYP2C19-Inhibitor und für 5 Halbwertszeiten danach reduziert werden. Nachdem der Inhibitor ausgewaschen wurde, kann die Selumetinib-Dosis wieder erhöht werden. Die Studienteilnehmer sollen engmaschig auf mögliche Toxizitäten überwacht werden. Selumetinib kann die Plasma-/Serumkonzentrationen von OAT3-Substraten beeinflussen und sollte daher mit Vorsicht verabreicht werden.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Der G-BA hat für das vorliegende AWG BSC als zVT festgelegt [4]. 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 [4]. Die Evidenz ist im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch stark limitiert [4], und die nationale Leitlinie zu peripheren Nerventumoren, sowie die die Leitlinie zur Tumorüberwachung enthalten keine Festlegung dessen, welche Maßnahmen unter BSC zu berücksichtigen sind [95, 96]. Im klinischen Alltag sowie nach den aktuell geltenden Leitlinien erfolgt die Versorgung erwachsener Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und insbesondere mit plexiformen Neurofibromen grundsätzlich multidisziplinär und symptomorientiert. Best-Supportive-Care erfordert, dass alle etablierten symptomlindernden, komorbiditätsbezogenen und supportiven Interventionen bedarfsgerecht einsetzbar sind.

Die in der **KOMET**-Studie zugelassenen Begleitmedikationen ("allowed concomitant treatments") umfassten alle zentralen Substanzgruppen (siehe Anhang 4-G.5.1; nicht-erlaubte Begleitmedikationen wurden nur in Ausnahmefällen eingesetzt siehe Anhang 4-G.5.2), die in der nationalen S2k-Leitlinie und in der deutschen Versorgungsrealität für diese Patientengruppe klinischer Standard sind. Dies betrifft insbesondere die leitliniengemäße Schmerztherapie (inklusive NSAR, Paracetamol, Opioide und neuropathische Koanalgetika wie Gabapentinoide und trizyklische Antidepressiva), die Behandlung von Infektionen und Hautsymptomen (Antibiotika, Kortikosteroide, Antihistaminika, Emollientien), psychiatrische Begleiterkrankungen (Antidepressiva, Anxiolytika, Antikonvulsiva) und alle weiteren Arzneimittel zur Behandlung relevanter internistischer oder neurologischer Begleiterkrankungen.

Spezifisch ausgeschlossen sind ausschließlich weitere Tumorthérapeutika außerhalb der Studienmedikation, bestimmte starke Enzymmodulatoren (um Arzneimittelinteraktionen zu vermeiden), experimentalmedizinische Therapien und Lebendimpfstoffe gemäß international üblichem Studiensicherheitsstandard. Diese Ausschlüsse beeinträchtigen die Umsetzung leitlinienkonformer Supportivtherapie nicht.

Die in der **KOMET**-Studie vorhandene Auswahl an zugelassenen Begleitmedikamenten gewährleistete eine vollumfänglich sichere und angemessene Versorgungsoption für Patienten mit NF1. Die Symptomkontrolle bei Schmerzen, Infektionen, Hautproblemen, psychischen und organmedizinischen Komorbiditäten war durchgehend möglich. Es gab keine therapeutisch relevanten Lücken, die Supportivmaßnahmen einschränken könnten. Insbesondere orientierte sich die Umsetzung von BSC an den erforderlichen Standards in deutschen spezialisierten Versorgungszentren. Ärzte konnten situationsgerecht und indikationsbezogen handeln, ohne relevante Einschränkungen für die Patientenversorgung befürchten zu müssen. Auch seltenere Begleitindikationen (z. B. ADHS, Endokrinopathien, gastrointestinale Symptome) waren adäquat abgedeckt.

Es besteht eine vollständige Vergleichbarkeit der unterstützenden Versorgung in der **KOMET**-Studie mit der realen Versorgung in Deutschland. Die Auswahl der erlaubten Begleitmedikation spiegelt das aktuelle medizinische Behandlungsspektrum wider und entspricht den Versorgungspfaden universitärer und spezialisierter ambulanter Versorgungsstrukturen. Die methodisch bedingten Ausschlüsse – vor allem die Nichtzulassung anderer Tumor- oder Prüfmedikationen – sind international akzeptiert, vermeiden therapeutische und methodische Verzerrungen und stehen der bestmöglichen symptomatischen Versorgung nicht entgegen.

Insgesamt entspricht die in der **KOMET**-Studie ermöglichte Supportivbehandlung (Best-Supportive-Care) sowohl dem Wortlaut als auch dem Geist der deutschen Leitlinie und der gängigen Praxis. Eine vollumfängliche symptomatische und supportive Versorgung der betroffenen Patienten war sichergestellt und deckungsgleich mit der generellen Versorgungsrealität in Deutschland. Die notwendige Sicherheit und methodische Integrität des Studienbetriebs wurden durch die gezielten Ausschlüsse erreicht, ohne dass es zu klinisch relevanten Versorgungslücken kam. Damit ist die Umsetzung von Best-Supportive-Care im Rahmen der **KOMET**-Studie uneingeschränkt und im Sinne der Festlegung der zVT gewährleistet.

4.3.1.2.1.3 Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer

In der vorliegend betrachteten vergleichenden, randomisierten Phase der Studie **KOMET** waren sowohl die Behandlungsdauer (Selumetinib/BSC: 336 Tage (Median); Placebo/BSC: 335 Tage (Median)), als auch die Beobachtungsdauer (Selumetinib/BSC: 11,04 Monate (Median); Placebo/BSC: 11,01 Monate (Median)) zwischen den Studienarmen vergleichbar. Die Behandlungsdauer und die Beobachtungsdauer sind in Tabelle 4-17 dargestellt.

Tabelle 4-17: Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer mit der randomisierten Studienmedikation – Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC	Placebo/BSC
Dauer der Behandlung (Tage)^a		
N (Randomised Period SAF)	71	74
Mittelwert (SD)	302,6 (88,44)	313,2 (63,71)
Median	336,0	335,0
Min-Max	11-371	54-350
Beobachtungsdauer (Monate)^b		
N (FAS)	71	74
Mittelwert (SD)	10,07 (2,742)	10,32 (2,026)
Median	11,04	11,01
Min-Max	0,4-12,5	2,8-11,5
SD: Standardabweichung Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Gesamtexposition = Datum der letzten Dosis – Datum der ersten Dosis + 1 b: Die Beobachtungsdauer wurde folgendermaßen berechnet: (Enddatum der randomisierten Phase – Datum der ersten Dosis + 1) / 30,4375.		

4.3.1.2.1.4 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Subgruppenanalysen nach „geographischer Region“ zeigten keine fazitrelevanten Hinweise auf Effektmodifikation (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Zudem stammen ca. 2/3 der Patienten (Selumetinib: 69,01 %; Placebo: 60,81 %) aus OECD-Ländern (Australien, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Polen, Spanien, USA und Vereinigtes Königreich).

Auch besteht eine vollständige Vergleichbarkeit der unterstützenden Versorgung in der **KOMET**-Studie mit der realen Versorgung in Deutschland (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1.2). Es ergeben sich keine Hinweise, dass die Studienergebnisse der Studie **KOMET** nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar wären.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KOMET	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die **KOMET**-Studie ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studie mit doppelblindem, parallelem Design. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IRT-System, wodurch die Verdeckung der Gruppeneuteilung sichergestellt war. Die Studie war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Studie **KOMET** wurden die Patienten des Placebo-Studienarms nach Ende des 12. Zyklus auf Selumetinib umgestellt. Unabhängig davon war ein Crossover bei bestätigter Krankheitsprogression bereits vor Abschluss des 12. Zyklus zulässig. Da hiervon lediglich drei Patienten im Placebo-Arm betroffen waren, ist das daraus resultierende Verzerrungspotenzial als vernachlässigbar einzuschätzen. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die **KOMET**-Studie demnach als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkte	Studie KOMET
Mortalität	
Gesamtmortalität	ja
Morbidität	
Volumenänderung der Zielläsion	ja
Ansprechen	ja
Schmerz	
PAINS-pNF	ja
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen	ja
PGIC	ja
PGIS	ja
Schmerzmedikation	ja
Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF	ja
Gesundheitszustands anhand EQ-5D VAS	ja
Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PlexiQoL	ja
PedsQL	ja
Sicherheit	
UE	ja
UE nach SOC/PT	ja
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Endpunktkategorie: Mortalität – RCT

4.3.1.3.1.1.1 Endpunkt: Gesamtmortalität – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde in der Studie KOMET anhand der Gesamtzahl an aufgetretenen Todesfällen operationalisiert, welche unter der Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo während der randomisierten Phase einschließlich der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen aufgetreten sind. Die Erhebung fand somit über die UE mit Todesursache statt. <i>Erhebung</i> UE wurden kontinuierlich während der randomisierten Phase einschließlich der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen nach Beendigung der Einnahme von Selumetinib bzw. Placebo erhoben [10]. Zudem wurden UE auch telefonisch zu den Zyklen 3, 5, 7, 9 und 11 (jeweils an Tag 28) erfasst. Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.1 und 4.2.5.2.3 verwiesen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Die Gesamtmortalität ist ein objektiver Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen und wurde im Randomised Period SAF analysiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3), das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ insgesamt als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ (Randomised Period SAF) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC		Placebo/BSC		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Gesamtmortalität	71	0 (0)	74	0 (0)	NC [NC; NC]; NC	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
N: Anzahl der Patienten im Randomised Period SAF Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der randomisierten Phase der Studie **KOMET** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC für den Endpunkt „Gesamt mortalität“.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Endpunktkategorie: Morbidität – RCT**4.3.1.3.1.2.1 Endpunkt: Volumenänderung der Zielläsion – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung des Endpunkts „Volumenänderung der Zielläsion“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	In der Studie KOMET wurde das Tumervolumen anhand von volumetrischen MRT-Scans analysiert. Das Volumen der Zielläsion wurde gemäß den Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)-Kriterien bestimmt [10]. Zur Beurteilung der Wirksamkeit gemäß den REiNS-Kriterien wurde eine unabhängige zentrale Überprüfung der Bilder durchgeführt (ICR). <i>Erhebung</i> Eine Bewertung der Krankheitsprogression mittels volumetrischem MRT fand zum Screening und während der randomisierten Phase (einschließlich End of Treatment (EoT)-Visite) am Ende der Zyklen 4, 8 und 12 (jeweils Tag 28) statt. Nach der randomisierten Phase wurde am Ende des Zyklus 16 sowie in regelmäßigen Abständen bis zum Ende der Studienteilnahme ein MRT durchgeführt. Die Visite zum Ende der Studienbehandlung wurde für Patienten durchgeführt, die die Studienbehandlung aus irgendeinem Grund (außer Tod, lost to follow-up oder Widerruf der Einwilligung) permanent abgebrochen hatten. Die Visite zum Ende der Studienbehandlung sollte so bald wie möglich nach der Entscheidung über den endgültigen Abbruch der Behandlung durchgeführt werden. Wenn das EoT > 30 Tage nach der letzten Behandlungsdosis stattfand, konnte dieses auch als Visite zum 30-Tage Sicherheits-follow-up herangezogen werden. <i>Auswertung</i> Für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ werden jeweils folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt: ▪ Kontinuierliche Analyse • Absolute/prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline • Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion ▪ Binäre Analyse • Patienten mit einer Volumenreduktion der Zielläsion um ≥ 20 % im Vergleich zu Baseline Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.2.1 und 4.2.5.2.3 verwiesen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Die Volumenänderung der Zielläsion wurde mittels volumetrischer MRT und unabhängiger zentraler Überprüfung erhoben, wodurch subjektive Bewertungseinflüsse minimiert wurden. Der Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ insgesamt als niedrig bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Volumenänderung der Zielläsion – Veränderung im Vergleich zu BaselineTabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion – Veränderung im Vergleich zu Baseline“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N (%)	Wert zu Baseline	Veränderung von Baseline	N (%)	Werte zu Baseline	Veränderung von Baseline	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert
		MW (SD)	LS Mean (SE)		MW (SD)	LS Mean (SE)	SMD (Hedges`g) [95 %-KI]
Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml)							
Zyklus 4, Tag 28	64 (90,14)	480,91 (1.230,97)	-50,19 (17,67)	70 (94,59)	539,53 (927,24)	19,23 (16,48)	-69,43 [-111,64; -27,22]; 0,001 -0,49 [-0,84; -0,15]
Zyklus 8, Tag 28	60 (84,51)		-25,81 (16,73)	67 (90,54)		7,05 (15,73)	-32,86 [-73,37; 7,64]; 0,111
Zyklus 12, Tag 28	51 (71,83)		-67,01 (14,99)	53 (71,62)		8,54 (14,20)	-75,55 [-112,94; -38,16]; < 0,001 -0,71 [-1,11; -0,31]
Über die randomisierte Phase	65 (91,55)		-50,15 (9,64)	71 (95,95)		8,98 (9,06)	-59,13 [-82,48; -35,77]; < 0,001 -0,76 [-1,12; -0,41]
Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%)							
Zyklus 4, Tag 28	64 (90,14)	-	-9,08 (1,59)	70 (94,59)	-	2,22 (1,48)	-11,30 [-15,10; -7,50]; < 0,001 -0,90 [-1,25; -0,54]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N (%)	Wert zu Baseline MW (SD)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	N (%)	Werte zu Baseline MW (SD)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert SMD (Hedges'g) [95 %-KI]
Zyklus 8, Tag 28	60 (84,51)	-	-10,28 (2,24)	67 (90,54)	-	1,28 (2,11)	-11,56 [-16,99; -6,13]; < 0,001 -0,66 [-1,02; -0,30]
Zyklus 12, Tag 28	51 (71,83)	-	-11,44 (2,86)	53 (71,62)	-	-0,74 (2,71)	-10,69 [-17,84; -3,55]; 0,004 -0,53 [-0,92; -0,13]
Über die randomisierte Phase	65 (91,55)	-	-10,27 (1,27)	71 (95,95)	-	0,88 (1,19)	-11,16 [-14,23; -8,08]; < 0,001 -1,09 [-1,46; -0,73]
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten mit verfügbarem Ergebnis; SD: Standardabweichung Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich für den Endpunkt „absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC zu Zyklus 12, Tag 28 (LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert: -75,55 [-112,94; -38,16]; $< 0,001$). Auch über die gesamte randomisierte Phase zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert: -59,13 [-82,48; -35,77]; $< 0,001$).

Für den Endpunkt „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline“ zeigte sich ebenso ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC zu Zyklus 12, Tag 28 (LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert: 10,69 (-17,84; -3,55]; 0,004). Auch über die gesamte randomisierte Phase zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert: -11,16 [-14,23; -8,08]; $< 0,001$).

Die zugehörigen Abbildungen sind nachfolgend dargestellt (siehe Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6).

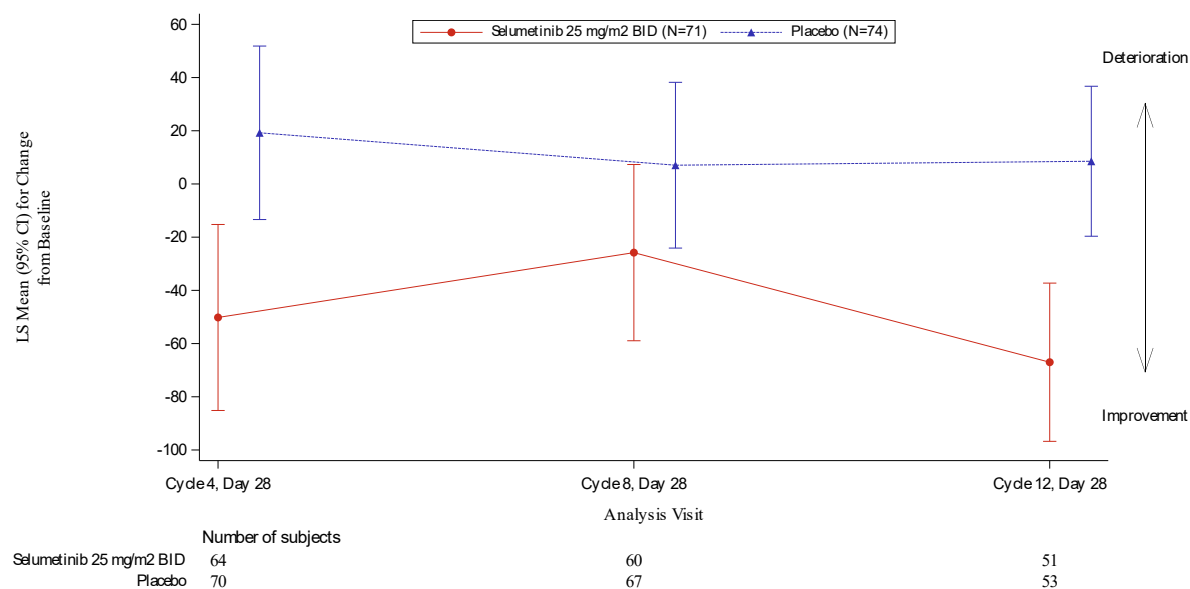


Abbildung 4-5: „Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

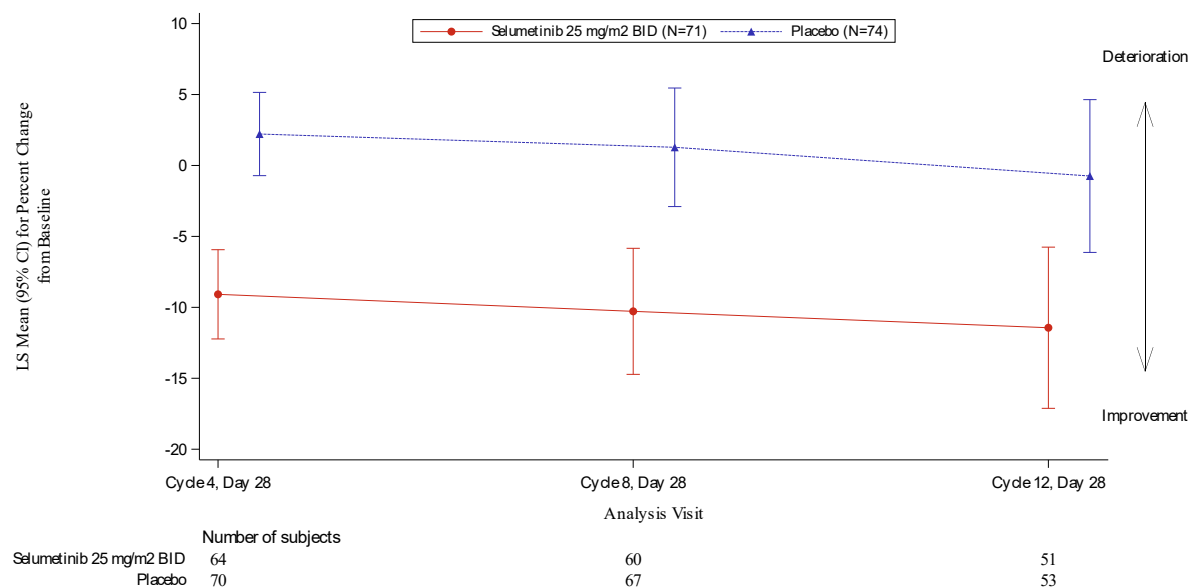


Abbildung 4-6: „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Volumenänderung der Zielläsion – Beste erreichte prozentuale Volumenänderung und Responderanalysen

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion – Beste erreichte prozentuale Volumenänderung“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert SMD (Hedges`g) [95 %-KI]
Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion					
Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion	65 (91,55)	-15,32 (1,81)	71 (95,95)	-4,18 (1,71)	-11,14 [-15,48; -6,79]; < 0,001 -0,76 [-1,12; -0,41]
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N : Anzahl der Patienten mit verfügbarem Ergebnis Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt „Volumenreduktion der Zielläsion – Patienten mit einer Verringerung der Zielläsion um $\geq 20\%$ zu Zyklus 12, Tag 28“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Patienten mit einer Verringerung der Zielläsion um $\geq 20\%$ zu Zyklus 12, Tag 28	51	14 (27,5)	53	2 (3,8)	7,27 [1,74; 30,42]; < 0,001	9,65 [2,07; 45,05]	0,24 [0,10; 0,37]
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Patienten, bei denen das Volumen der Zielläsion im Vergleich zum Ausgangswert um mindestens 20 % reduziert wurde. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert: -11,14 [-15,48; -6,79]; $< 0,001$).

Ebenso zeigte sich für den Endpunkt „Verringerung der Zielläsion um ≥ 20 %“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (RR [95 %-KI], p-Wert: 7,27 [1,74; 30,42]; $< 0,001$).

4.3.1.3.1.2.2 Endpunkt: Ansprechen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	In der Studie KOMET wurde das Ansprechen anhand von volumetrischen MRT-Scans bewertet. Die Bewertung der MRT-Scans erfolgte durch ICR. Das Volumen der Zielläsion wurde anhand der REiNS-Kriterien evaluiert [15] (für weitere diesbezüglichen Ausführungen sei auf Abschnitt 4.2.5.2.2.2.1 verwiesen) und bzgl. des Ansprechens wie folgt definiert: ▪ <u>Vollständiges Ansprechen (CR)</u>: Vollständige Rückbildung der Zielläsion. Das vollständige Ansprechen wurde beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und als bestätigt bei erneuter Beobachtung (konsekutive Visite) nach 3 bis 6 Monaten. ▪ <u>Partielles Ansprechen (PR)</u>: Verringerung des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline. Das partielle Ansprechen wurde beim ersten Feststellen als unbestätigt angesehen und als bestätigt bei erneuter Beobachtung (konsekutive Visite) nach 3 bis 6 Monaten. ▪ <u>Stabile Erkrankung (SD)</u>: Keine ausreichende Volumenänderung für die Einordnung zu entweder partiellem Ansprechen oder Progression. ▪ <u>Krankheitsprogression (PD)</u>: Zunahme des Volumens der Zielläsion um mindestens 20 % im Vergleich zum Ausgangswert bei Baseline oder im Vergleich zum Zeitpunkt des besten Ansprechens. Die <u>objektive Ansprechrate (ORR)</u> war in der Studie KOMET definiert als Anteil an Patienten mit bestätigter CR (definiert als vollständige Rückbildung der Zielläsion, bestätigt durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach dem ersten Ansprechen) oder bestätigter PR (definiert als eine Volumenverringerung der Zielläsion von $\geq 20\%$ im Vergleich zum Ausgangswert, bestätigt durch einen nachfolgenden Scan innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach dem ersten Ansprechen) durch ICR gemäß den REiNS-Kriterien. Zudem wurde das <u>beste objektive Ansprechen (BOR)</u>, vom Beginn der Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder, in Abwesenheit einer Krankheitsprogression, bis zur letzten auswertbaren MRT-Untersuchung für alle Patienten bestimmt. Die <u>Zeit bis zum Ansprechen (TTR)</u> wurde anhand von volumetrischen MRT-Untersuchungen während der Behandlung ermittelt. Die TTR war definiert als die Zeit von der ersten Selumetinib-Gabe bis zum ersten dokumentierten objektiven Ansprechen (das anschließend bestätigt wurde) durch ICR gemäß den REiNS-Kriterien. Die <u>Dauer des Ansprechens (DOR)</u> war definiert als die Zeit ab dem ersten dokumentierten Tumoransprechen (das anschließend bestätigt wurde) bis zur dokumentierten Krankheitsprogression durch ICR gemäß den REiNS-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache. Das <u>progressionsfreie Überleben</u> war in der Studie KOMET definiert als die Zeit von der ersten Dosis bis zur volumetrischen MRT-Bewertung (während der Behandlung), in der eine Progression festgestellt wurde oder bis zum Tod jeglicher Ursache. Eine Krankheitsprogression

Studie	Operationalisierung
	wurde durch ICR gemäß den REiNS-Kriterien definiert als eine mindestens 20%-ige Zunahme des Volumens der Zielläsion, gemessen anhand volumetrischer MRT-Aufnahmen. Die <u>Zeit bis zur Progression (TTP)</u> wurde anhand von volumetrischen MRT-Untersuchungen während der Behandlung ermittelt. Die <u>Zeit bis zur Progression</u> war definiert als die Zeit von der ersten Selumetinib-Gabe bis zum dokumentierten objektiven Krankheitsprogression durch ICR gemäß den REiNS-Kriterien. <i>Erhebung</i> Zur Erhebung der Bewertung der Krankheitsprogression mittels volumetrischem MRT sei auf Abschnitt 4.2.5.2.2.1 verwiesen. <i>Auswertung</i> ▪ Binäre Analyse • Objektive Ansprechrates (ORR) zu Zyklus 16, Tag 28 – Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) Ergänzende Analysen: ▪ TTE-Analyse • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) • Zeit bis zum Progress (TTP) – Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) • Zeit des progressionsfreien Überlebens (PFS) – Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) ▪ Deskriptive Analyse • Bestes objektives Ansprechen (BOR) zu Zyklus 16, Tag 28 – Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) • Dauer des Ansprechens (DOR) – Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.2 und 4.2.5.2.3 verwiesen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Das Tumoransprechen wurde mittels volumetrischer MRT und unabhängiger zentraler Überprüfung erhoben, wodurch subjektive Bewertungseinflüsse minimiert wurden. Der Endpunkt „Ansprechen“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ansprechen“ insgesamt als niedrig bewertet.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – Objektive Ansprechrate (ORR)“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	N	Patienten mit Ansprechen n (%)	Absolute Risikoreduktion [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
Objektive Ansprechrate (ORR)					
Objektive Ansprechrate zu Zyklus 16, Tag 28	71	14 (19,7)	74	4 (5,4)	14,3 [3,8; 25,8]; 0,011
N*= Anzahl der randomisierten Patienten im FAS. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung – von der ersten Dosis bis zum Abbruch oder zum Datenschnitt (je nachdem, was zuerst eintritt). Ausgenommen sind Daten während einer längeren Unterbrechung der Studienintervention (definiert als > 28 aufeinanderfolgende Tage ohne Studienintervention) oder innerhalb von 28 Tagen nach Wiederaufnahme. a: 2-seitiges Konfidenzintervall nach Miettinen-Nurminen (Score)-Methode b: Exakter Test nach Fisher ($\alpha=0,047$) Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – Zeit bis zum Ansprechen (TTR)“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N=71)	Placebo/BSC (N=74)
Zeit bis zum Ansprechen (TTR)		
Patienten mit Ansprechen, n (%) ^a	14 (19,7)	9 (12,2)
Mediane Zeit bis zum Ansprechen Monate [95 %-KI] ^b	3,73 [3,61; 11,07]	14,62 [7,49; 14,82]
Ansprechrate zu Monat 4 (%) [95 %-KI] ^b	57,14 [33,96; 82,27]	0,00 [0,00; 0,00]
Ansprechrate zu Monat 8 (%) [95 %-KI] ^b	71,43 [47,63; 91,17]	22,22 [6,07; 63,52]
N: Anzahl der randomisierten Patienten im FAS; n: Patienten mit Ereignis Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung – von der ersten Dosis bis zum Abbruch oder zum Datenschnitt (je nachdem, was zuerst eintritt). Ausgenommen sind Daten während einer längeren Unterbrechung der Studienintervention (definiert als > 28 aufeinanderfolgende Tage ohne Studienintervention) oder innerhalb von 28 Tagen nach Wiederaufnahme. a: TTR wurde bis zum DCO2 ausgewertet, d. h. ggf. über den Zyklus 16 hinaus. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.		

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-7 dargestellt.

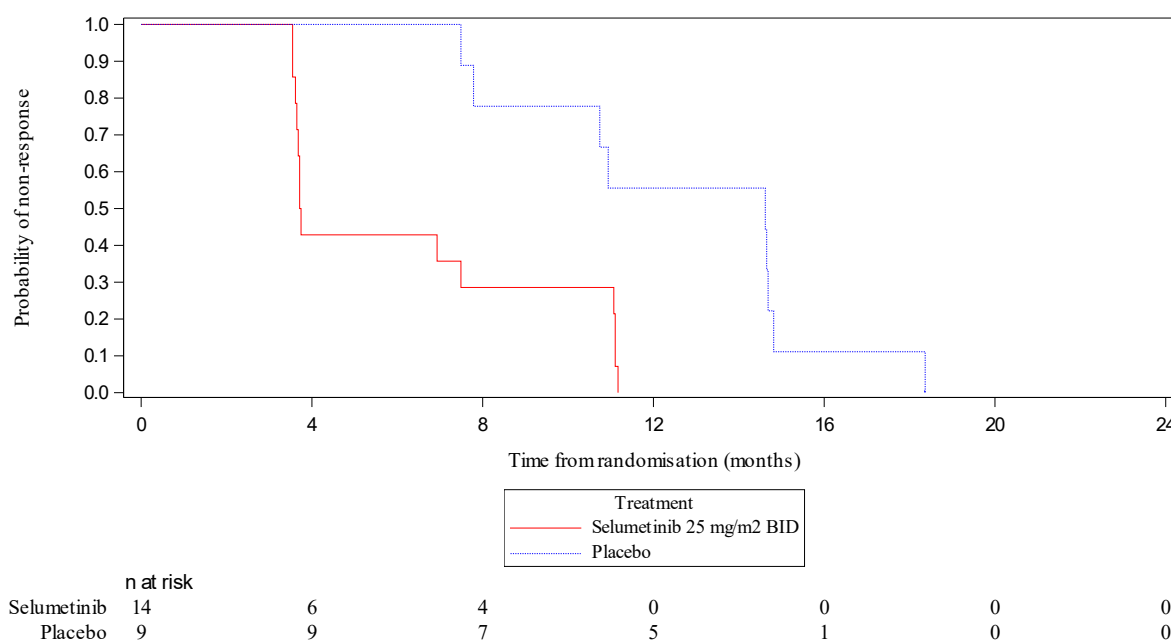


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Ansprechen – Zeit bis zum Ansprechen (TTR) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – Zeit bis zur Progression (TTP) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N=71)	Placebo/BSC (N=74)
Zeit bis zur Progression (TTP)		
Patienten mit Progression, n (%) ^a	8 (11,3)	16 (22,5)
REiNS Progression	8 (11,3)	16 (22,5)
Zensierte Patienten, n (%)	63 (88,7)	58 (81,7)
Mediane Zeit bis zur Progression, Monate [95 %-KI] ^b	NC [NC; NC]	NC [22,01; NC]
Progressionsfreie Rate zu Monat 4 (%) [95 %-KI] ^b	98,36 [88,93; 99,77]	92,91 [83,81; 96,99]
Progressionsfreie Rate zu Monat 8 (%) [95 %-KI] ^b	93,39 [83,33; 97,47]	84,15 [73,20; 90,90]
Progressionsfreie Rate zu Monat 12 (%) [95 %-KI] ^b	89,79 [78,66; 95,29]	82,65 [71,45; 89,76]
Progressionsfreie Rate zu Monat 16 (%) [95 %-KI] ^b	87,15 [74,56; 93,76]	80,77 [69,10; 88,39]
N: Anzahl der randomisierten Patienten im FAS; n: Patienten mit Ereignis Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung – von der ersten Dosis bis zum Abbruch oder zum Datenschnitt (je nachdem, was zuerst eintritt). Ausgenommen sind Daten während einer längeren Unterbrechung der Studienintervention (definiert als > 28 aufeinanderfolgende Tage ohne Studienintervention) oder innerhalb von 28 Tagen nach Wiederaufnahme. a: TTP wurde bis zum DCO2 ausgewertet, d. h. ggf. über den Zyklus 16 hinaus. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.		

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-8 dargestellt.

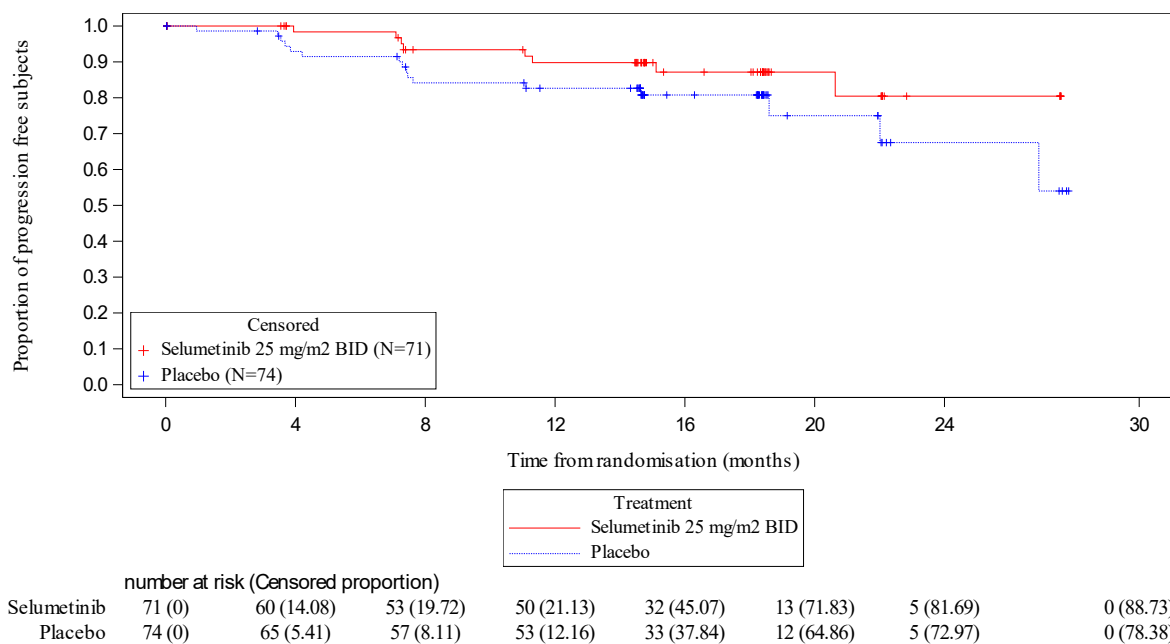


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Ansprechen – Zeit bis zur Progression (TTP) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie		
Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)	Placebo/BSC (N*=74)
Progressionsfreies Überleben während der randomisierten Phase		
Ereignisse, n (%)	6 (8,5)	12 (16,2)
Tod	0	0
Progression ^a	6 (8,5)	12 (16,2)
Zensierungen, n (%)	65 (91,5)	62 (83,8)
Medianes PFS (Monate)^b	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
PFS zu Monat 4 [95 %-KI]^b	98,36 [88,93; 99,77]	92,91 [83,81; 96,99]
PFS zu Monat 8 [95 %-KI]^b	93,33 [83,18; 97,44]	83,99 [72,93; 90,81]
PFS zu Zyklus 12 [95 %-KI]^b	67,08 [18,47; 90,99]	NC [NC; NC]
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS) Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung – von der ersten Dosis bis zum Abbruch oder zum Datenschnitt (je nachdem, was zuerst eintritt). Ausgenommen sind Daten während einer längeren Unterbrechung der Studienintervention (definiert als > 28 aufeinanderfolgende Tage ohne Studienintervention) oder innerhalb von 28 Tagen nach Wiederaufnahme. a: Progression gemäß den REiNS-Kriterien. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.		

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-9 dargestellt.

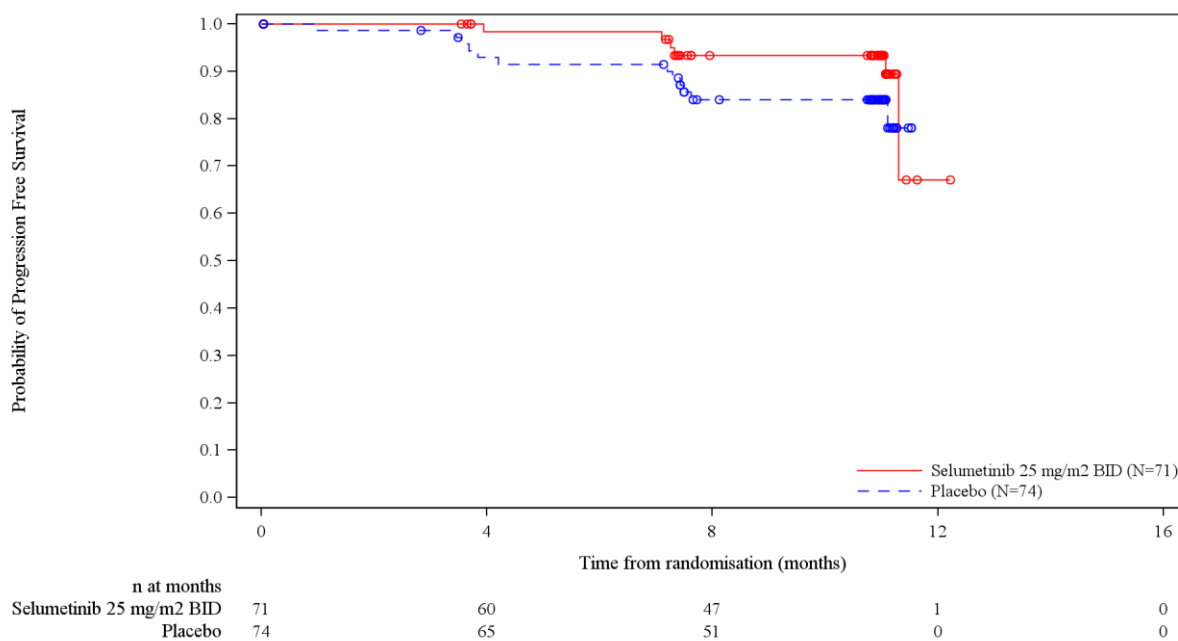


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Ansprechen – Progressionsfreies Überleben (PFS) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – Bestes objektives Ansprechen (BOR) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N=71)	Placebo/BSC (N=74)
	n (%)	n (%)
Bestes objektives Ansprechen (BOR) zu Zyklus 16, Tag 28		
Patienten mit bestätigtem vollständigem Ansprechen	0	0
Patienten mit bestätigtem partiellem Ansprechen	14 (19,7)	4 (5,4)
Patienten mit stabiler Erkrankung	50 (70,4)	63 (85,1)
Patienten mit unbestätigtem vollständigem Ansprechen	0	0
Patienten mit unbestätigtem partiellem Ansprechen	5 (7,0)	8 (10,8)
Patienten mit stabiler Erkrankung	45 (63,4)	55 (74,3)
Krankheitsprogression	1 (1,4)	5 (6,8)
Nicht evaluierbar	6 (8,5)	2 (2,7)
N: Anzahl der randomisierten Patienten im FAS; n: Patienten mit Ereignis Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Periode: MRT-Erhebungen während der Behandlung – von der ersten Dosis bis zum Abbruch oder zum Datenschnitt (je nachdem, was zuerst eintritt). Ausgenommen sind Daten während einer längeren Unterbrechung der Studienintervention (definiert als > 28 aufeinanderfolgende Tage ohne Studienintervention) oder innerhalb von 28 Tagen nach Wiederaufnahme. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.		

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Ansprechen – Dauer des Ansprechens (DOR) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N=71)	Placebo/BSC (N=74)
Patienten mit objektivem Ansprechen ^a	14	9
Patienten mit Ansprechen und anschließender Progression oder Tod	1	0
Dauer des Ansprechens, ab Zeitpunkt des Tumoransprechens (Monate) ^a		
Median [95 %-KI]	NC [11,50; NC]	NC [NC; NC]
Patienten mit anhaltendem Ansprechen, n (%)		
≥ 8 Monate	10 (71,4)	4 (44,4)
≥ 12 Monate	3 (21,4)	3 (33,3)
≥ 16 Monate	0	0
Patienten mit anhaltendem Ansprechen – Geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode ^b		
≥ 8 Monate [95 %-KI]	100,0 [100,0; 100,0]	100,0 [100,0; 100,0]
≥ 12 Monate [95 %-KI]	80,0 [20,4; 96,9]	100,0 [100,0; 100,0]
≥ 16 Monate [95 %-KI]	NC [NC; NC]	NC [NC; NC]
N: Anzahl der randomisierten Patienten im FAS; n: Patienten mit Ereignis Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Periode: MRT -Erhebungen während der Behandlung – von der ersten Dosis bis zum Abbruch oder zum Datenschnitt (je nachdem, was zuerst eintritt). Ausgenommen sind Daten während einer längeren Unterbrechung der Studienintervention (definiert als > 28 aufeinanderfolgende Tage ohne Studienintervention) oder innerhalb von 28 Tagen nach Wiederaufnahme. a: DOR wurde bis zum DCO2 ausgewertet, d. h. ggf. über den Zyklus 16 hinaus. b: Berechnet mittels Kaplan-Meier Methode. Es wurden nur Patienten mit bestätigtem vollständigem oder bestätigtem partiellem Ansprechen in die Berechnung einbezogen. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.		

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-10 dargestellt.

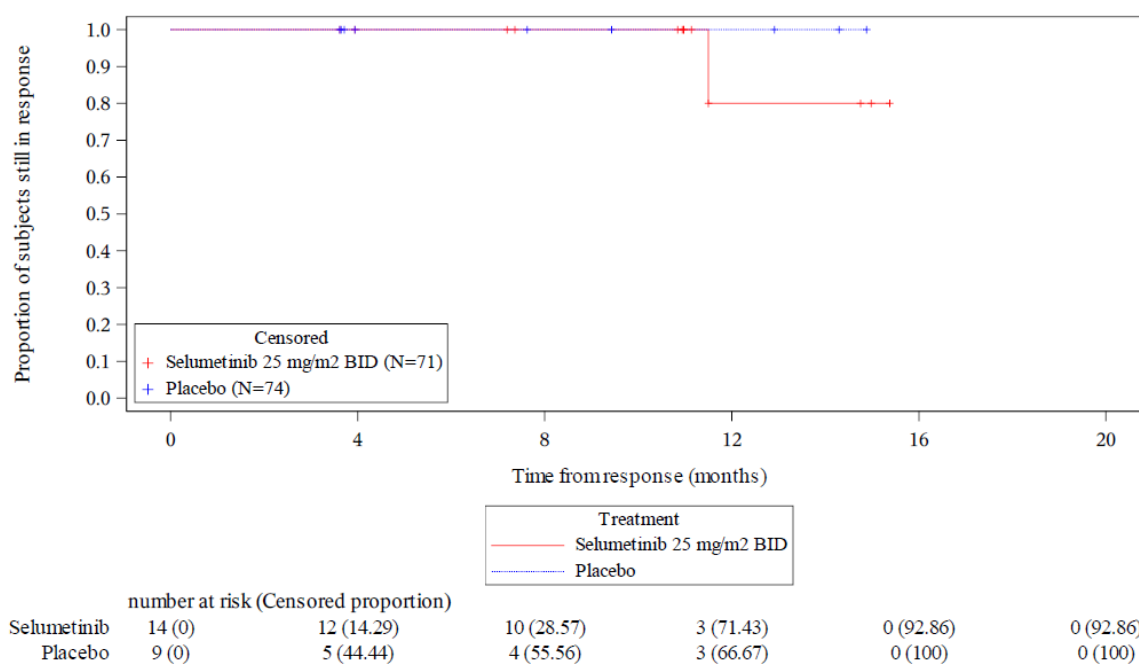


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Ansprechen – Dauer des Ansprechens (DOR) – ergänzende Analyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

In der Studie **KOMET** zeigte sich für den Endpunkt „Objektive Ansprechrate“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (Absolute Risikoreduktion [95 %-KI], p-Wert: 14,3 [3,8; 25,8]; 0,011).

Hinsichtlich der ergänzend dargestellten Ergebnisse zum Ansprechen zeigte sich, dass unter Selumetinib/BSC die Zeit bis zum Ansprechen gegenüber Placebo/BSC deutlich verkürzt war (Median 3,73 vs. 14,62 Monate; annähernd vierfach schneller). Der Anteil der Patienten, bei denen eine Progression auftrat, war unter Selumetinib/BSC im Vergleich zu Placebo/BSC etwa halbiert (11,3 % vs. 22,5 %). Beim besten objektiven Ansprechen erzielten 19,7 % unter Selumetinib/BSC ein bestätigtes partielles Ansprechen gegenüber nur 5,4 % der Patienten unter Placebo/BSC. Die mediane Dauer des Ansprechens sowie die mediane Zeit bis zur Progression konnte in beiden Studienarmen nicht ermittelt werden.

4.3.1.3.1.2.3 Endpunkt: Schmerz anhand PAINS-pNF – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz anhand PAINS-pNF“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	Der Endpunkt Schmerz wurde in der Studie KOMET anhand des PAINS-pNF für die Zielläsion gemessen und bewertet. Der PAINS-pNF ist eine 11-stufige Skala zur Selbsteinschätzung der Intensität der auftretenden Schmerzen und umfasst zwei Items. Das eine Item bewertet die Intensität von PN-bedingten chronischen Schmerzen, das andere Item die von PN-bedingten Schmerzspitzen [10]. Die Patienten gaben die Schmerzintensität an, indem sie für beide Fragen zum Tumorschmerz (Spitze; üblich/chronisch) jeweils eine Zahl/Integer von 0 (keine Tumorschmerzen) bis 10 (schlimmste Tumorschmerzen) auswählten. <i>Erhebung</i> Die Erhebung des Endpunktes „Schmerz anhand PAINS-pNF“ erfolgte mittels der täglichen Einträge in das elektronische Tagebuch unter Benutzung eines Handgerätes während des Screenings und der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite). <i>Auswertung</i> Für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt: ▪ TTE-Analyse • Hauptanalyse - Chronischer Schmerz ○ Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ○ Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite - Schmerzspitze ○ Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ○ Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite • Sensitivitätsanalyse - Chronischer Schmerz ○ Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 2 Punkte ○ Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte - Schmerzspitze ○ Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 2 Punkte ○ Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 2 Punkte ▪ Kontinuierliche Analyse (chronischer Schmerz/Schmerzspitze): Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.1 <i>Schwellenwert</i> Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde gemäß Modulvorlage ein Responsekriterium von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung von mindestens 1,5 Punkten dargestellt. Für den PAINS-pNF wurde im Rahmen des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.2.3.2) eine prädefinierte MID in Höhe von

Studie	Operationalisierung
	mindestens 2 Punkten festgelegt. Aus Transparenzgründen wurden daher Analysen unter Berücksichtigung einer MID in Höhe von 2 Punkten dargestellt. 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.
	Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.2.3.1 und 4.2.5.2.3 verwiesen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Der Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.1). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF“ insgesamt als niedrig bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.1.2.3.1 Schmerz anhand PAINS-pNF – chronischer Schmerz – RCT

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung des chronischen Schmerzes“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Hauptanalyse							
PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um ≥ 1,5 Punkte	68	38 (55,88)	7,36 [3,68; NC]	74	22 (29,73)	NC [NC; NC]	2,34 [1,38; 3,98]; 0,003
PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um ≥ 1,5 Punkte	68	3 (4,41)	NC [NC; NC]	74	8 (10,81)	NC [NC; NC]	0,36 [0,09; 1,34]; 0,159
Sensitivitätsanalyse							
PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte	68	26 (38,24)	NC [7,36; NC]	74	17 (22,97)	NC [NC; NC]	1,93 [1,04; 3,57]; 0,056
PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte	68	3 (4,41)	NC [NC; NC]	74	3 (4,05)	NC [NC; NC]	1,05 [0,21; 5,23]; 0,930

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich in der Hauptanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um $\geq 1,5$ Punkte“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (HR [95 %-KI], p-Wert: 2,34 [1,38; 3,98]; 0,003).

In der Sensitivitätsanalyse zeigten sich vergleichbare Effektschätzer, allerdings war der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,93 [1,04; 3,57]; 0,056),

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-11 und Abbildung 4-12 dargestellt.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um $\geq 1,5$ Punkte“ zeigte sich in der Hauptanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC (HR [95 %-KI], p-Wert: Hauptanalyse 0,36 [0,09; 1,34]; 0,159). In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich bei nur geringer Ereigniszahl kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,05 [0,21; 5,23]; 0,930).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-13 und Abbildung 4-14 dargestellt.

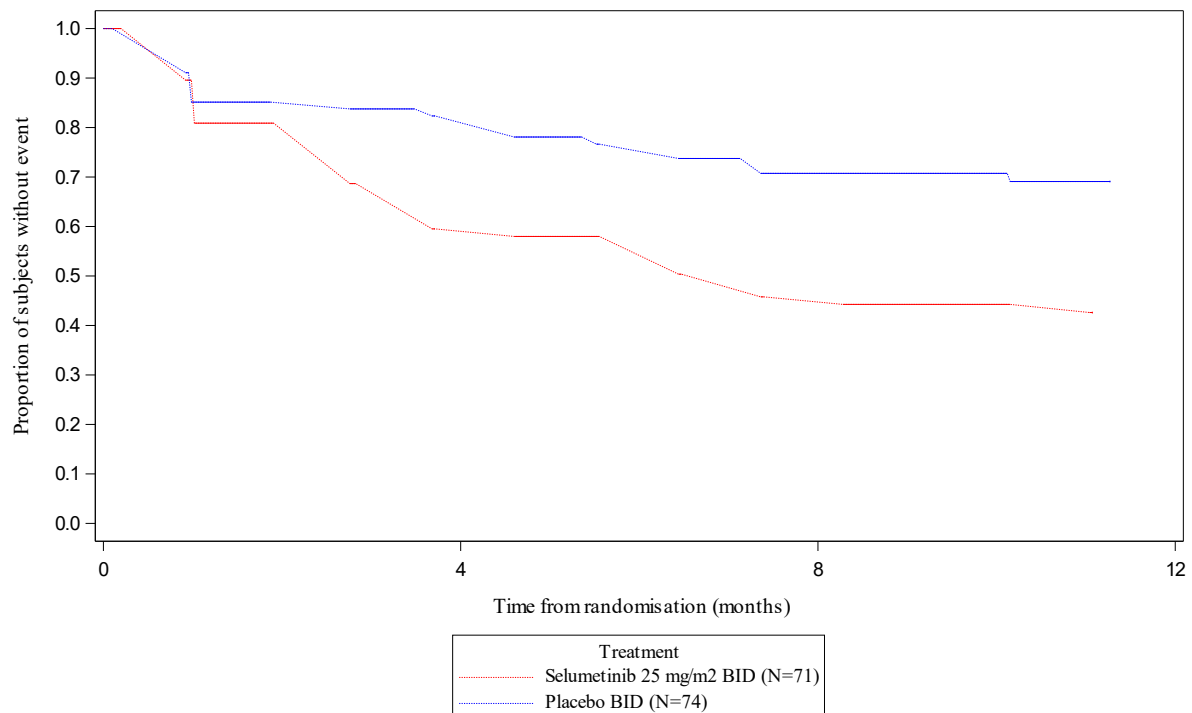


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um $\geq 1,5$ Punkte – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

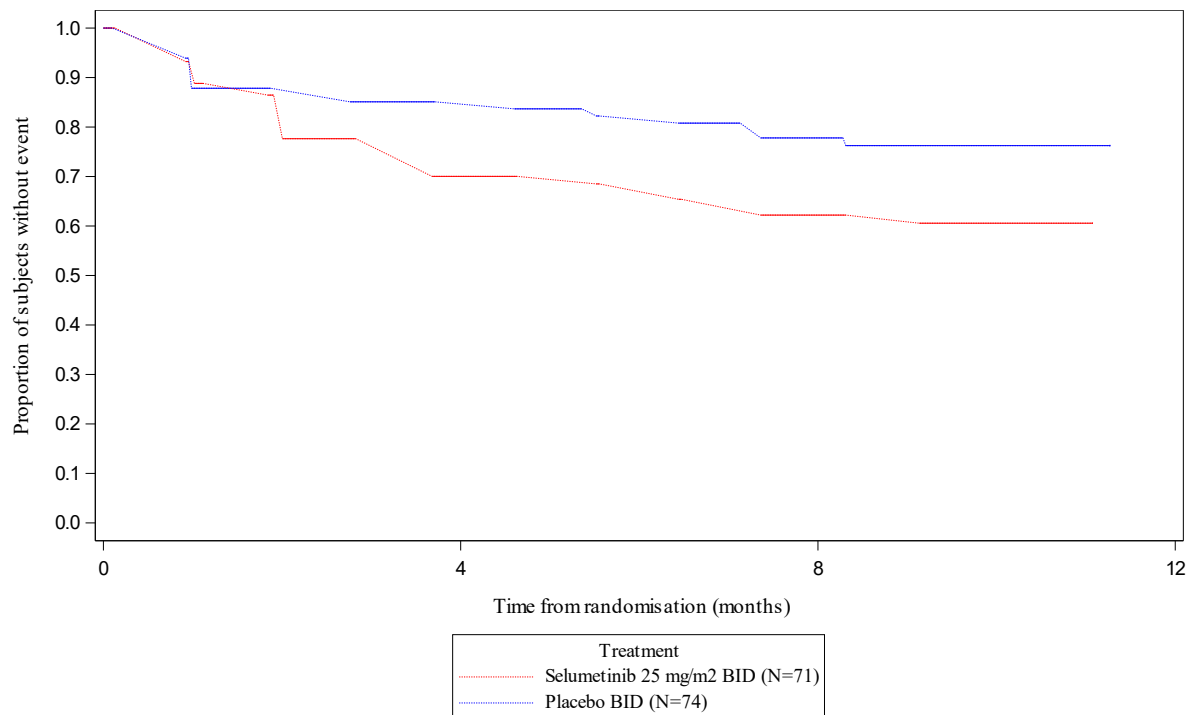


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte – Sensitivitätsanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

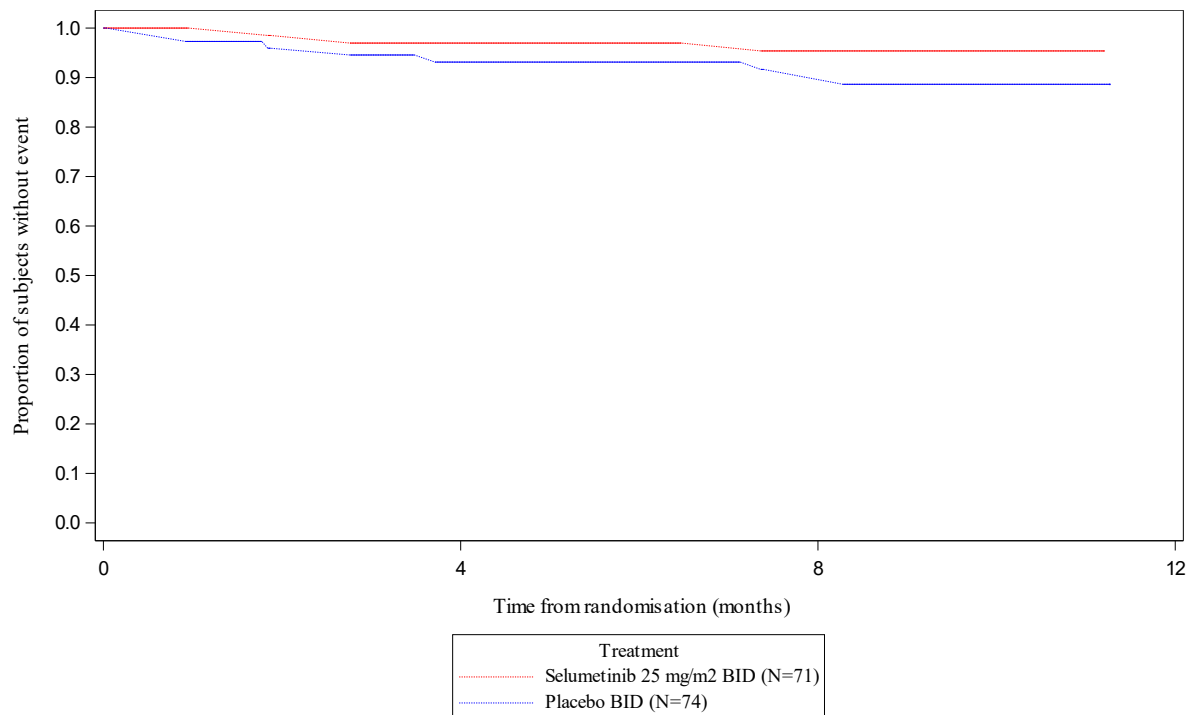


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um $\geq 1,5$ Punkte – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

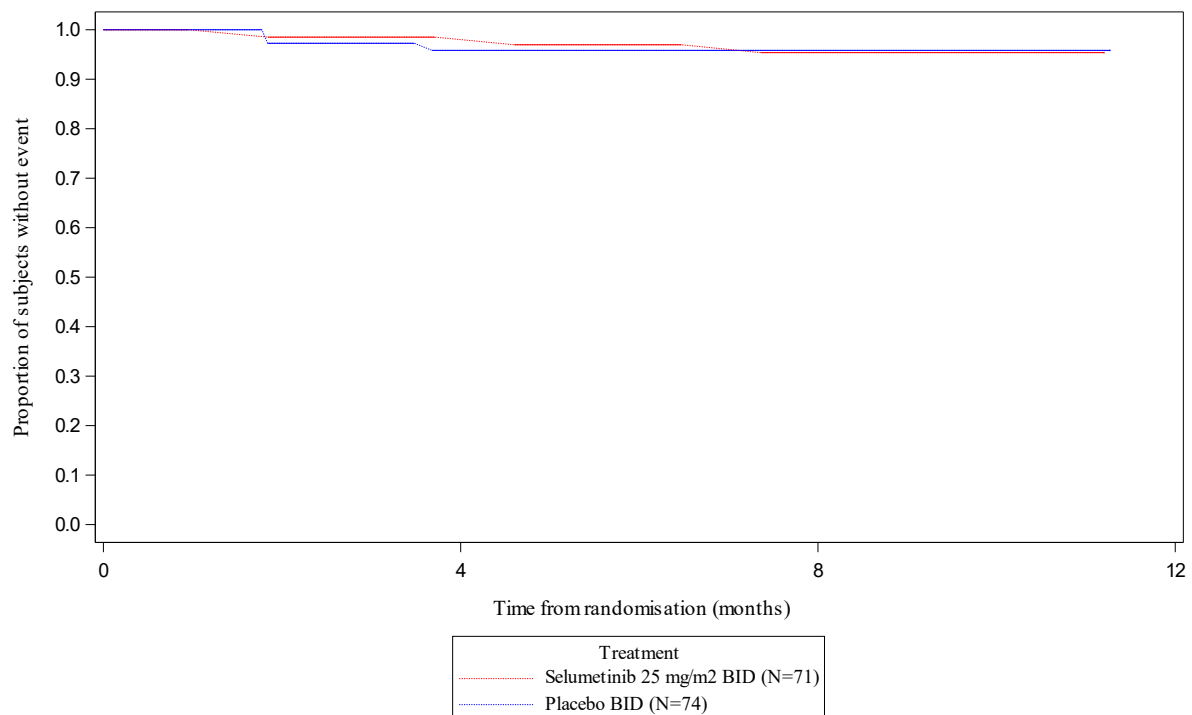


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte – Sensitivitätsanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

4.3.1.3.1.2.3.2 Schmerz anhand PAINS-pNF – Schmerzspitze – RCT

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung der Schmerzspitze“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Hauptanalyse							
PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze um ≥ 1,5 Punkte	71	53 (74,65)	2,10 [1,15; 3,71]	74	42 (56,76)	5,59 [2,79; NC]	1,61 [1,07; 2,42]; 0,017
PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze um ≥ 1,5 Punkte	71	5 (7,04)	NC [NC; NC]	74	11 (14,86)	NC [NC; NC]	0,48 [0,17; 1,39]; 0,157
Sensitivitätsanalyse							
PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze um ≥ 2 Punkte	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.						
PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze um ≥ 2 Punkte							
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: = Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze um $\geq 1,5$ Punkte“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,61 [1,07; 2,42]; 0,017). Die Ergebnisse der Hauptanalyse sind identisch zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse.

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-15 dargestellt.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze um $\geq 1,5$ Punkte“ zeigte sich ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,48 [0,17; 1,39]; 0,157). Die Ergebnisse der Hauptanalyse sind identisch zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse.

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-16 dargestellt.

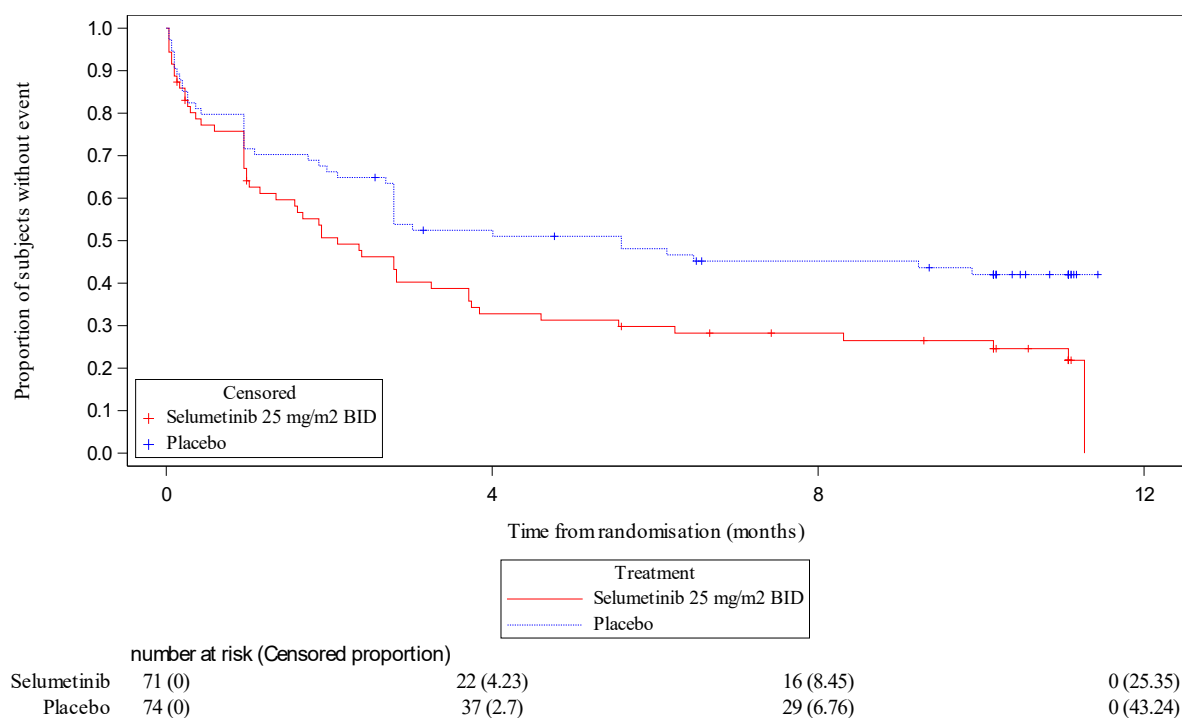


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF –Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze um $\geq 1,5$ Punkte (Hauptanalyse) bzw. ≥ 2 Punkte (Sensitivitätsanalyse)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

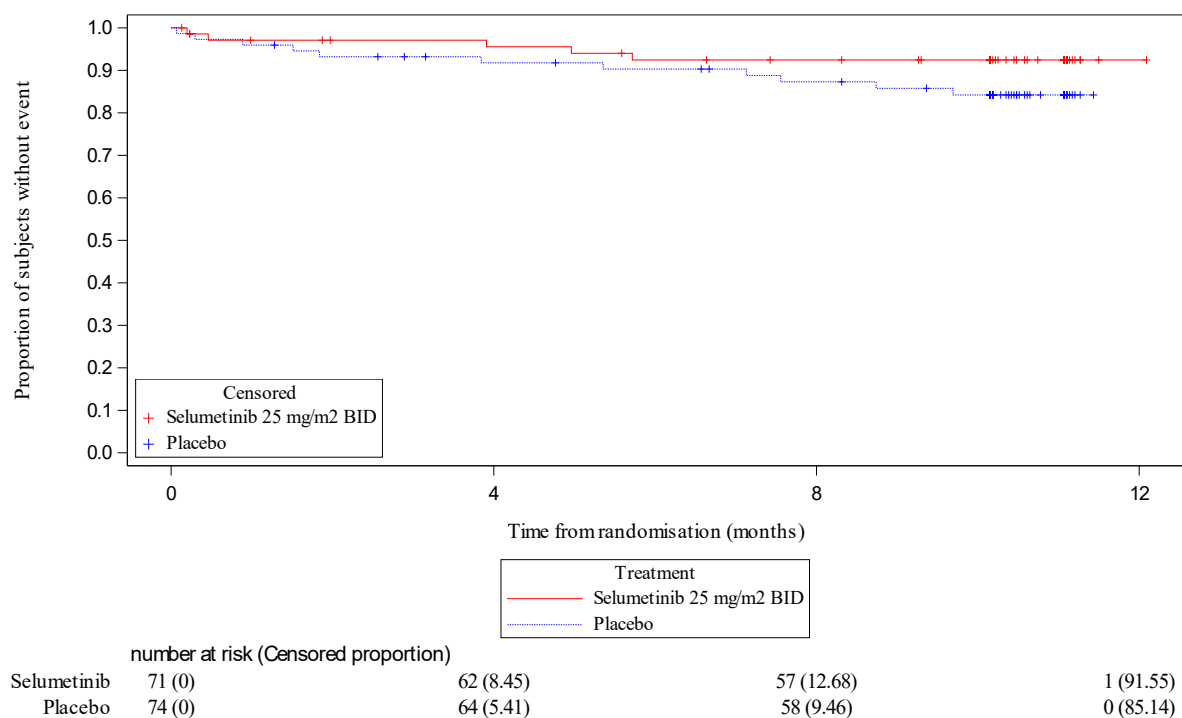


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF –Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze um $\geq 1,5$ Punkte (Hauptanalyse) bzw. ≥ 2 Punkte (Sensitivitätsanalyse)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.4 Endpunkt: Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	Die Zeit bis zur Schmerzlinderung chronischer Schmerzen (engl. Time to pain palliation, TTPP) der Zielläsion wurde basierend auf den Ergebnissen des PAINS-pNF für chronische Schmerzen und der Medikation für Schmerzen bestimmt. Der kombinierte Endpunkt TTPP setzte sich entsprechend aus den Komponenten Änderung der Schmerzintensität chronischer Schmerzen der vom Prüfarzt bestimmten Zielläsion und dem Schmerzmitteleinsatz zusammen und war definiert als Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion. Die vorliegenden Analysen für den Endpunkt TTPP wurden gemäß Präspezifikation im SAP durchgeführt. Allerdings wurden statt der im SAP definierten Teilpopulation (Pain FAS²⁰) alle randomisierten Patienten (FAS) berücksichtigt. <u>Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse I</u> In der Hauptanalyse war die Schmerzlinderung definiert als Verbesserung auf der PAINS-pNF-Schmerzskala für chronische Schmerzen um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen. Eine Erhöhung war dabei definiert als Erhöhung gegenüber Baseline um ≥ 1 Punkt unter Verwendung des in Abbildung 4-1 dargestellten Algorithmus. In der Sensitivitätsanalyse I war die Schmerzlinderung definiert als Verbesserung auf der PAINS-pNF-Schmerzskala für chronische Schmerzen um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen. Eine Erhöhung war dabei definiert als Erhöhung gegenüber Baseline um $\geq 0,5$ Punkte unter Verwendung des in Abbildung 4-1 dargestellten Algorithmus. <u>Sensitivitätsanalyse II</u> Für die Sensitivitätsanalyse II wurde der Einsatz von Schmerzmitteln basierend auf der durch den Prüfarzt eingeschätzten und im eCRF dokumentierten Veränderung des Schmerzmitteleinsatzes (Anstieg/Abnahme/keine Veränderung) ermittelt. Die Einschätzung umfasste dabei, ob der Anstieg auf verstärkten PN-Schmerzen basiert. Die Schmerzlinderung war definiert als Verbesserung auf der PAINS-pNF-Schmerzskala für chronische Schmerzen um ≥ 2 Punkte ohne Erhöhung des Einsatzes von Schmerzmitteln. Eine Erhöhung war dabei definiert als Erhöhung aufgrund verstärkter PN-Schmerzen basierend auf der Bewertung des Prüfarztes. <i>Erhebung</i> <u>Hauptanalyse und die Sensitivitätsanalyse I</u> Für die Erhebung des Endpunktes „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion“ sei für den PAINS-pNF auf Abschnitt 4.2.5.2.2.2.3.1 und für die Schmerzmedikation mittels der täglichen Einträge in das elektronische Tagebuch auf Abschnitt 4.2.5.2.2.2.3.5 verwiesen.

²⁰ Alle Patienten mit einem PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion ≥ 3 zu Baseline

Studie	Operationalisierung
	<u>Sensitivitätsanalyse II</u> Für die Erhebung des Endpunktes „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion“ sei für den PAINS-pNF auf Abschnitt 4.2.5.2.2.2.3.1 und für die Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes auf Abschnitt 4.2.5.2.2.2.3.5 verwiesen. <i>Auswertung</i> Für den Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt: ▪ TTE-Analyse • Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Hauptanalyse • Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Sensitivitätsanalyse I • Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Sensitivitätsanalyse II ▪ TTE-Analyse • Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Hauptanalyse • Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Sensitivitätsanalyse I • Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Sensitivitätsanalyse II ▪ Werte im Studienverlauf für die Komponenten „PAINS-pNF, chronischer Schmerz“ und „PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch“ • „PAINS-pNF, chronischer Schmerz“ – Kontinuierliche Analyse: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.1 • „PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch“ – Veränderung zu Baseline: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.4 • „PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch“ – Werte im: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.4 Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.2.3.2 und 4.2.5.2.3 verwiesen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Der Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ wurde in allen Analysen (Hauptanalyse, Sensitivitätsanalyse I und II) im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für die PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen (elektronisches Tagebuch; siehe Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse I) lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 80 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.4). Für „Schmerz anhand PAINS-pNF“ lagen die Rücklaufquoten für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.1). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ insgesamt als niedrig bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Hauptanalyse							
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Hauptanalyse	68	26 (38,24)	NC [7,36; NC]	71	17 (23,94)	NC [NC, NC]	1,85 [0,98; 3,48]; 0,073
Sensitivitätsanalyse I							
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Sensitivitätsanalyse I	68	26 (38,24)	NC [8,28; NC]	71	16 (22,54)	NC [NC, NC]	1,92 [1,01; 3,65]; 0,052
Sensitivitätsanalyse II							
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Sensitivitätsanalyse II	68	26 (38,24)	NC [7,36; NC]	72	17 (23,61)	NC [NC, NC]	1,90 [1,02; 3,56]; 0,067
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich für den Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung (Hauptanalyse, Sensitivitätsanalyse I und II)“ für alle drei Analysen ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war jeweils nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI], p-Wert: Hauptanalyse: 1,85 [0,98; 3,48]; 0,073; Sensitivitätsanalyse I: 1,92 [1,01; 3,65]; 0,052; Sensitivitätsanalyse II: 1,90 [1,02; 3,56]; 0,067).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in der Abbildung 4-17, Abbildung 4-18 und Abbildung 4-19 dargestellt.

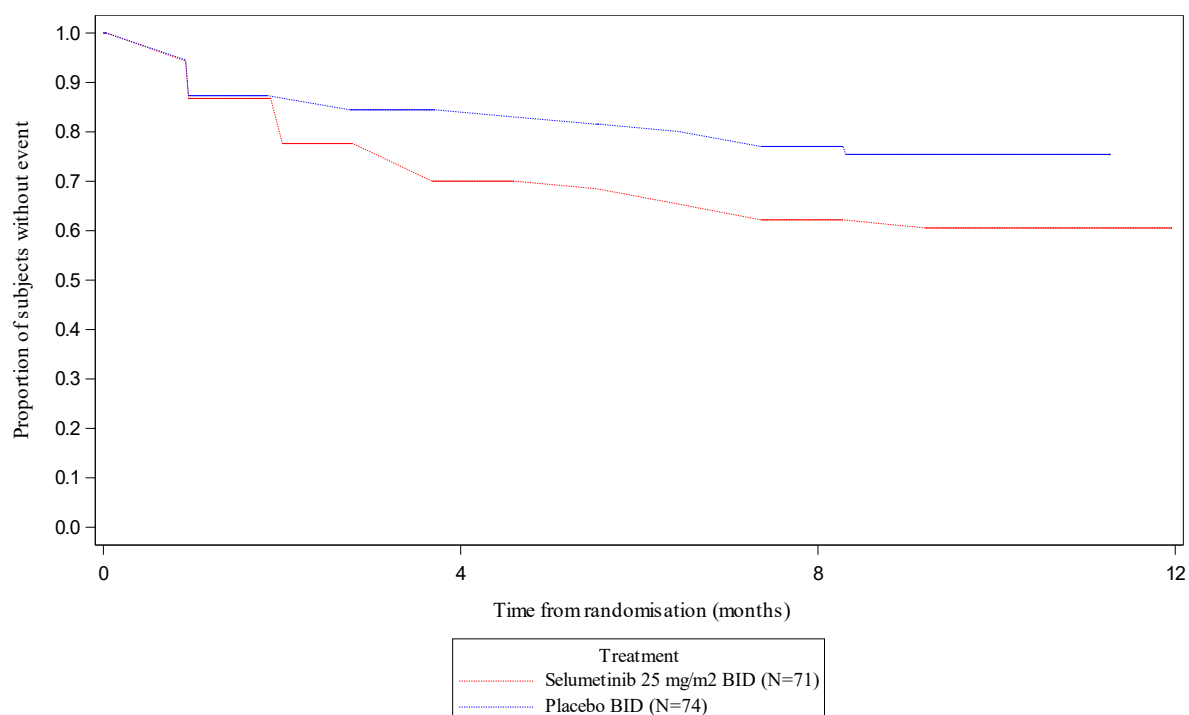


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

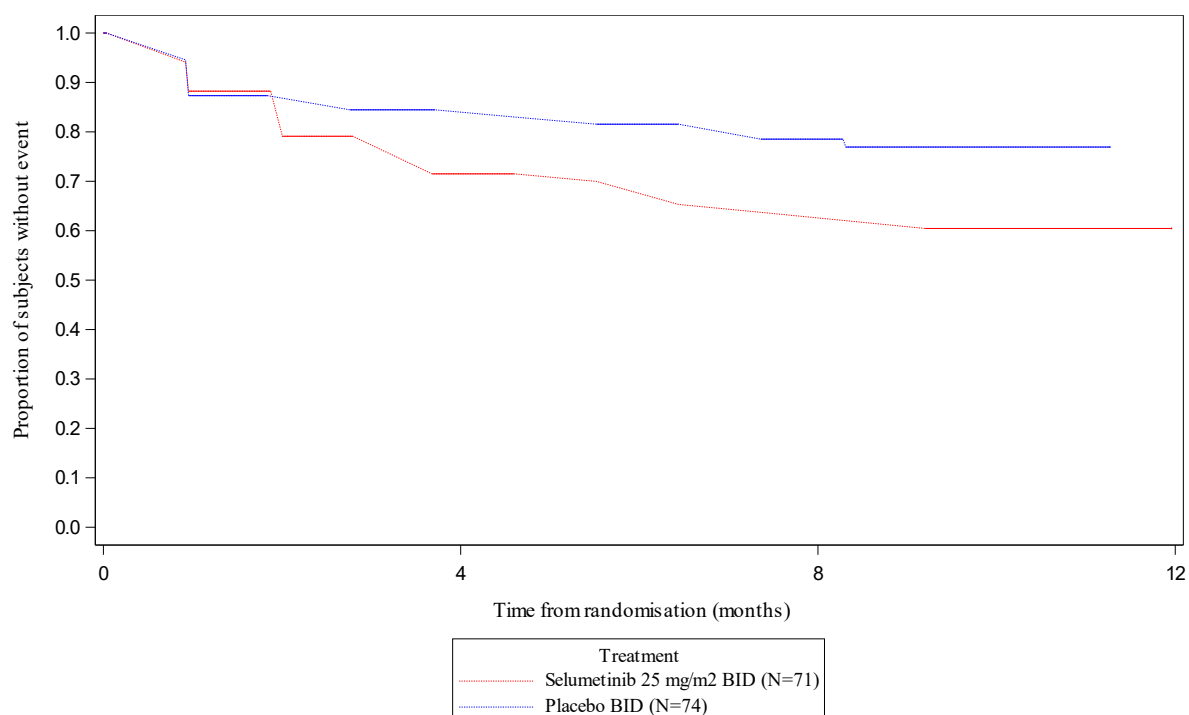


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Sensitivitätsanalyse I“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

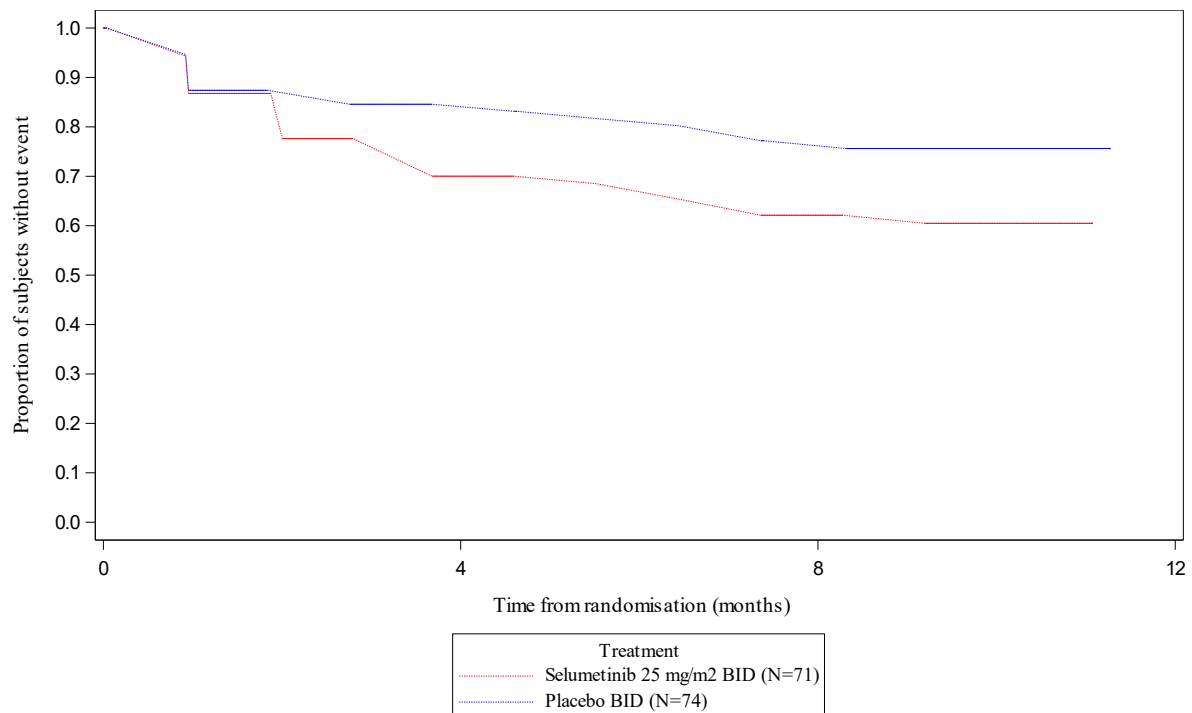


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung – Sensitivitätsanalyse II“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.5 Endpunkt: Schmerz anhand PGIC – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz anhand PGIC“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	Der Patients Global Impression of Change (PGIC) ist ein patientenberichtetes Instrument, welches mit zwei Items die Einschätzung des Patienten hinsichtlich der Veränderung von chronischen PN-bedingten Schmerzen und von PN-bedingten Schmerzspitzen erfasst. Dafür bewertete der Patient die Veränderung der PN-bedingten Schmerzen seit der letzten Visite (PGIC 1) und seit Beginn der Studienmedikation (PGIC 2) wie folgt: PGIC 1 – Schmerzen seit der letzten Visite • Wie beurteilen Sie insgesamt die Veränderung Ihrer PN-bedingten chronischen Schmerzen seit Ihrer letzten Visite im Studienzentrum? • Wie beurteilen Sie insgesamt die Veränderung Ihrer PN-bedingten Schmerzspitzen seit Ihrer letzten Visite im Studienzentrum? PGIC 2 – Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation • Wie beurteilen Sie insgesamt die Veränderung Ihrer PN-bedingten chronischen Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation? • Wie beurteilen Sie insgesamt die Veränderung Ihrer PN-bedingten Schmerzspitzen seit Beginn der Studienmedikation? Jede Beurteilung erfolgt dabei auf einer 7-Punkte-Skala (von 1 = „viel besser“ bis 7 = „viel schlechter“) [10, 12]. <i>Erhebung</i> Der PGIC 1 wurde jeweils am Ende der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 (jeweils zu Tag 28) während der randomisierten Phase erfasst, der PGIC 2 am Ende von Zyklus 12 (Tag 28) oder zur EoT-Visite, sofern der Patient die Studie vor Zyklus 12 abgebrochen hatte. Die Bewertung führten die Patienten während den Visiten auf einem elektronischen Tablet durch [10]. <i>Auswertung</i> <u>PGIC 1 – Schmerzen seit der letzten Visite</u> Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum)“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt: ▪ TTE-Analyse • Hauptanalyse - Chronischer Schmerz ○ Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (viel besser / moderat besser / ein wenig besser) auf einer siebenstufigen Skala

Studie	Operationalisierung
	○ Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter / ein wenig schlechter) auf einer siebenstufigen Skala - Schmerzspitze ○ Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (viel besser / moderat besser / ein wenig besser) auf einer siebenstufigen Skala ○ Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter / ein wenig schlechter) auf einer siebenstufigen Skala • Sensitivitätsanalyse - Chronischer Schmerz ○ Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (viel besser / moderat besser) auf einer siebenstufigen Skala ○ Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter) auf einer siebenstufigen Skala - Schmerzspitze ○ Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (viel besser / moderat besser) auf einer siebenstufigen Skala ○ Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter) auf einer siebenstufigen Skala ▪ Werte im Studienverlauf (Chronischer Schmerz/Schmerzspitze): Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.2 <u>PGIC 2 – Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation</u> Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerz seit Beginn der Studienmedikation)“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt: ▪ Binäre Analyse • Hauptanalyse - Chronischer Schmerz ○ Verbesserung (viel besser / moderat besser / ein wenig besser) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28 ○ Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter / ein wenig schlechter) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28 - Schmerzspitze ○ Verbesserung (viel besser / moderat besser / ein wenig besser) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28 ○ Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter / ein wenig schlechter) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28 • Sensitivitätsanalyse - Chronischer Schmerz ○ Verbesserung (viel besser / moderat besser) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28 ○ Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28

Studie	Operationalisierung
	- Schmerzspitze ○ Verbesserung (viel besser / moderat besser) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28 ○ Verschlechterung (viel schlechter / moderat schlechter) auf einer siebenstufigen Skala zu Zyklus 12, Tag 28 Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.2.3.3 und 4.2.5.2.3 verwiesen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Der Endpunkt „Schmerz anhand PGIC“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 80 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.2). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC“ insgesamt als niedrig bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.1.2.5.1 Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – chronischer Schmerz – RCT

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung des chronischen Schmerzes“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Hauptanalyse							
PGIC 1 – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes ^a	68	54 (79,41)	51,00 [29,00; 112,00]	74	47 (63,51)	109,00 [57,00; 177,00]	1,68 [1,13; 2,50]; 0,012
PGIC 1 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes ^b	68	13 (19,12)	NC [NC; NC]	74	26 (35,14)	351,00 [NC; NC]	0,51 [0,26; 0,99]; 0,0496
Sensitivitätsanalyse							
PGIC 1 – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes ^c	68	35 (51,47)	169,00 [113,00; NC]	74	26 (35,14)	NC [284,00; NC]	1,74 [1,04; 2,89]; 0,033
PGIC 1 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes ^d	68	6 (8,82)	NC [NC; NC]	74	9 (12,16)	NC [NC; NC]	0,70 [0,25; 1,98]; 0,515
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Antwortkategorien: viel besser / moderat besser / ein wenig besser b: Antwortkategorien: viel schlechter / moderat schlechter / ein wenig schlechter							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
c: Antwortkategorien: viel besser / moderat besser d: Antwortkategorien: viel schlechter / moderat schlechter Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich in der Hauptanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,68 [1,13; 2,50]; 0,012).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse. So zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,74 [1,04; 2,89]; 0,033).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-20 und Abbildung 4-21 dargestellt.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,51 [0,26; 0,99]; 0,0496).

In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,70 [0,25; 1,98]; 0,515),

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-22 und Abbildung 4-23 dargestellt.

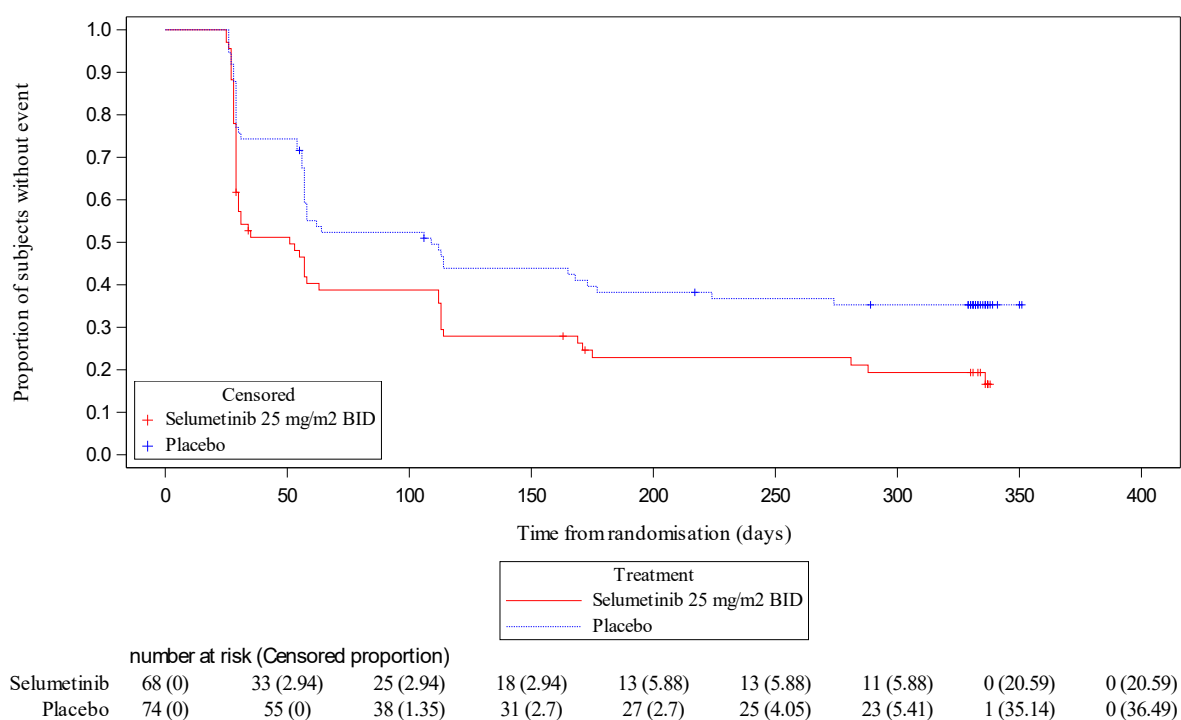


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

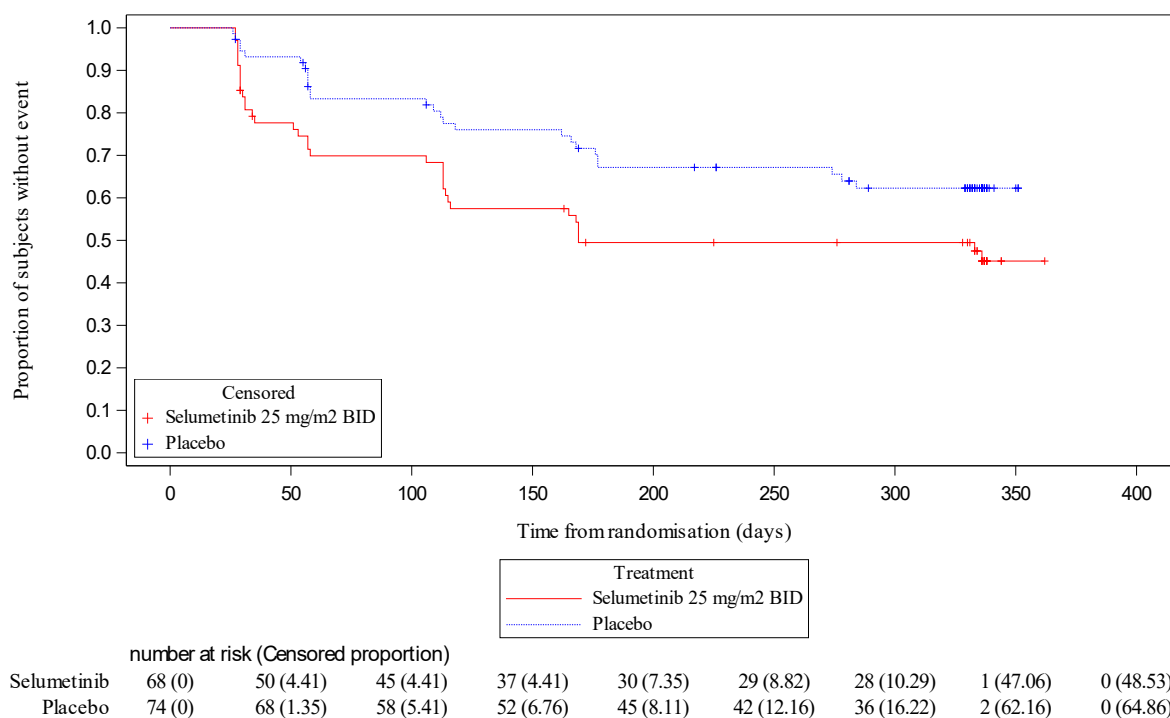


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes – Sensitivitätsanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

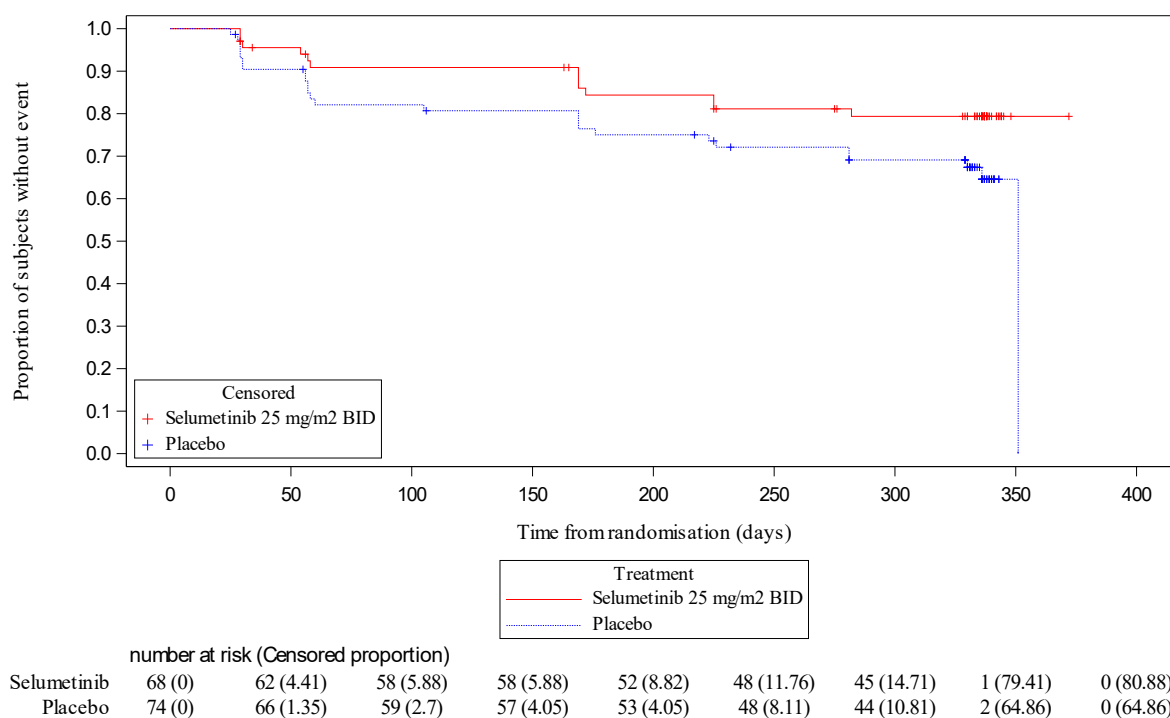


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

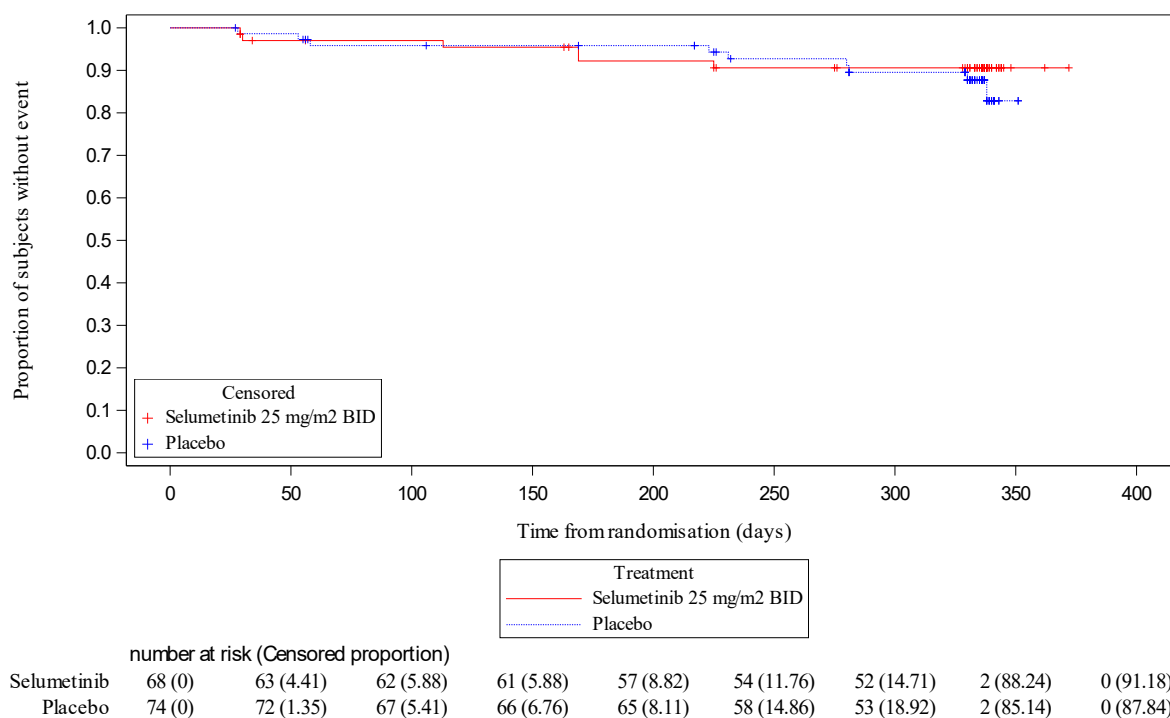


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes – Sensitivitätsanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.1.2.5.2 Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Schmerzspitze – RCT

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung der Schmerzspitze“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Hauptanalyse							
PGIC 1 – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze ^a	68	57 (83,82)	34,00 [29,00; 58,00]	74	47 (63,51)	113,00 [57,00; 224,00]	1,88 [1,27; 2,78]; 0,001
PGIC 1 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze ^b	68	16 (23,53)	NC [NC; NC]	74	28 (37,84)	351,00 [330,00; NC]	0,60 [0,32; 1,11]; 0,101
Sensitivitätsanalyse							
PGIC 1 – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze ^c	68	37 (54,41)	176,00 [63,00; NC]	74	26 (35,14)	NC [284,00; NC]	1,85 [1,12; 3,07]; 0,015
PGIC 1 – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze ^d	68	7 (10,29)	NC [NC; NC]	74	12 (16,22)	NC [NC; NC]	0,62 [0,24; 1,59]; 0,318
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Antwortkategorien: viel besser / moderat besser / ein wenig besser b: Antwortkategorien: viel schlechter / moderat schlechter / ein wenig schlechter c: Antwortkategorien: viel besser / moderat besser d: Antwortkategorien: viel schlechter / moderat schlechter							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich in der Hauptanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,88 [1,27; 2,78]; 0,001).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse. So zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,85 [1,12; 3,07]; 0,015).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-24 und Abbildung 4-25 dargestellt.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze“ zeigte sich in der Hauptanalyse und in der Sensitivitätsanalyse ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war jeweils nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI], p-Wert: Hauptanalyse: 0,60 [0,32; 1,11]; 0,101 bzw. Sensitivitätsanalyse: 0,62 [0,24; 1,59]; 0,318).

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-26 und Abbildung 4-27 dargestellt.

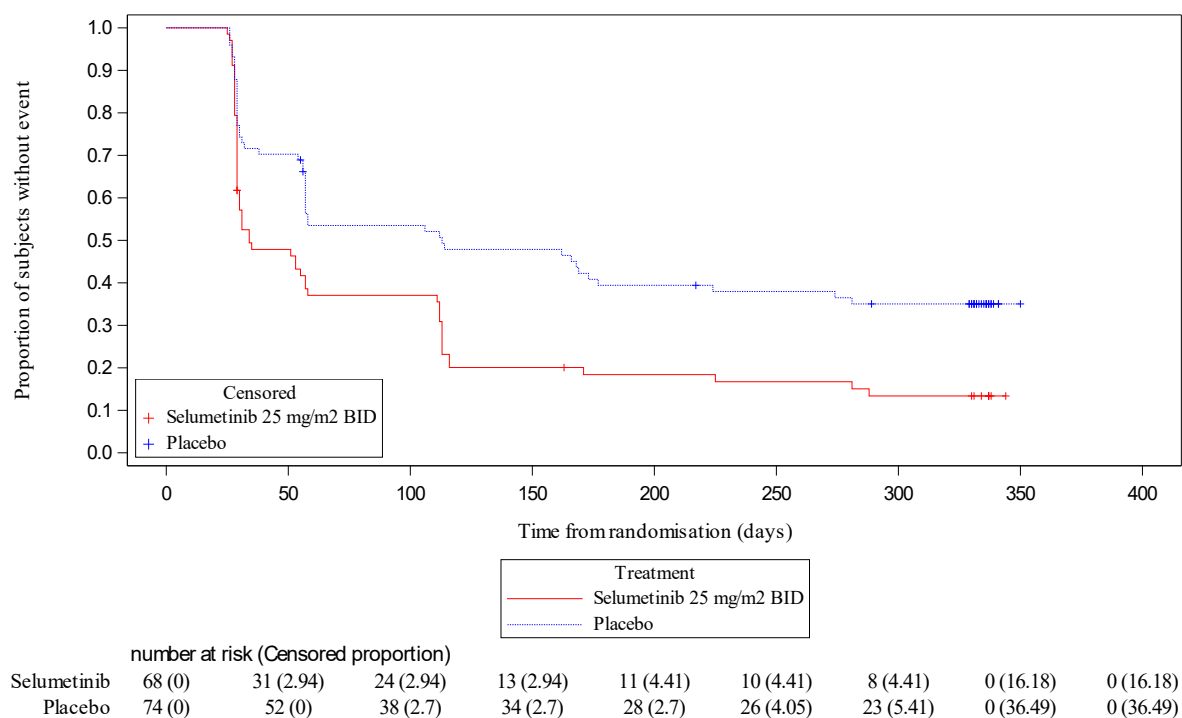


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

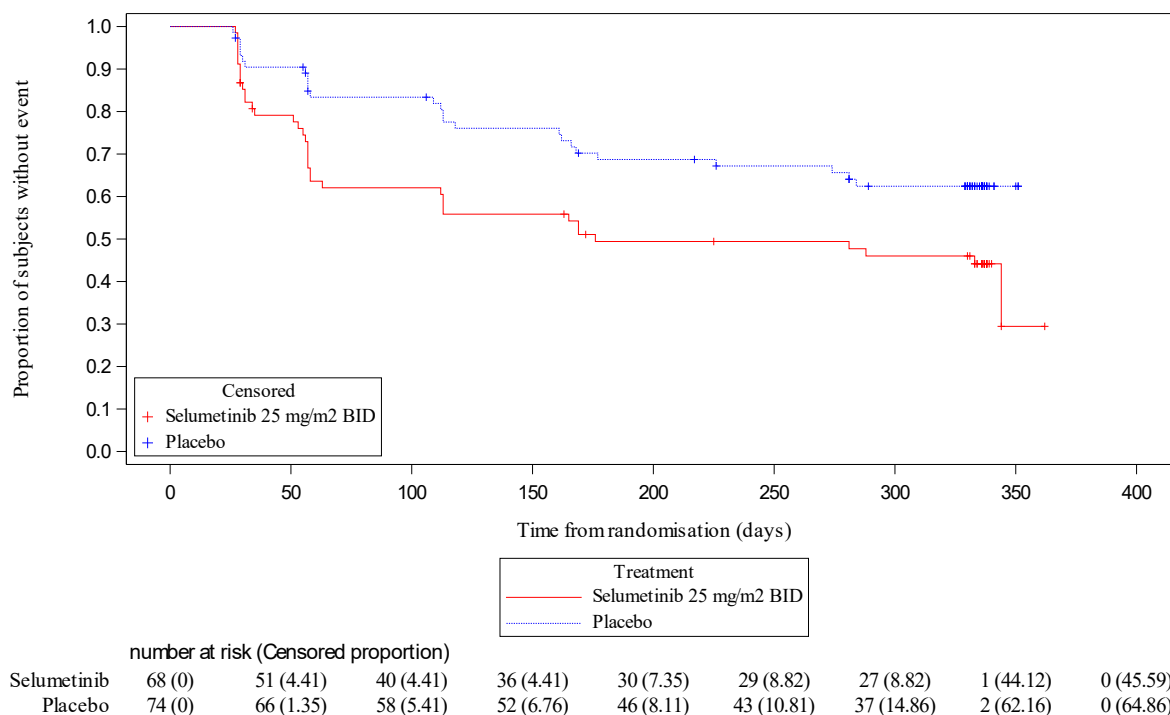


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze – Sensitivitätsanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

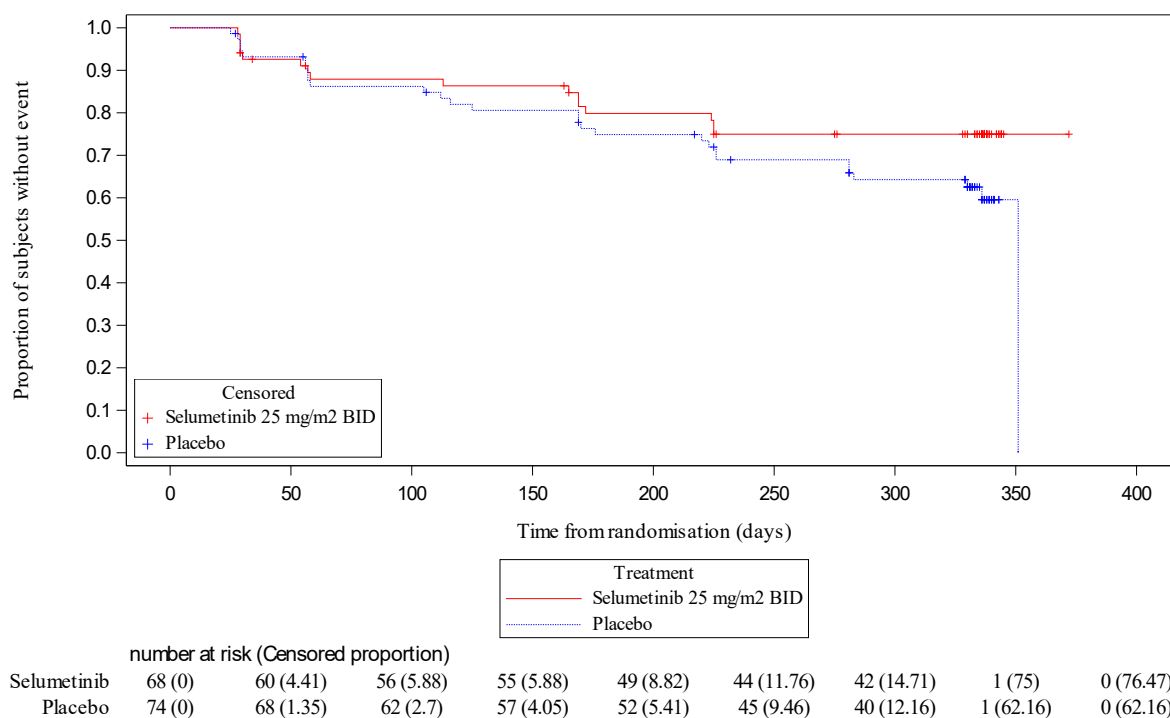


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

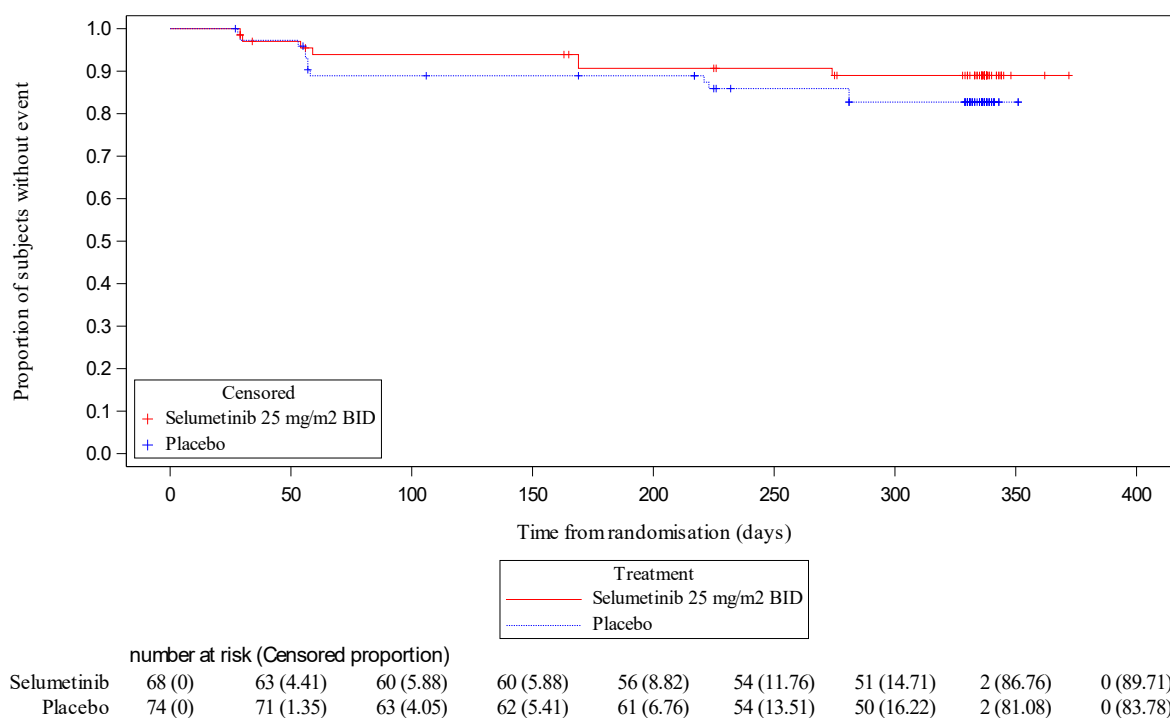


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze – Sensitivitätsanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

4.3.1.3.1.2.5.3 Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – chronischer Schmerz – RCT

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verbesserung/Verschlechterung des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Hauptanalyse							
PGIC 2 – Verbesserung ^a des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28	57	35 (61,40)	58	17 (29,31)	2,09 [1,34; 3,28]; 0,001	3,84 [1,76; 8,35]	0,32 [0,15; 0,49]
PGIC 2 – Verschlechterung ^b des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28	57	3 (5,26)	58	9 (15,52)	0,34 [0,10; 1,19]; 0,125	0,30 [0,08; 1,18]	-0,10 [-0,21; 0,01]
Sensitivitätsanalyse							
PGIC 2 – Verbesserung ^c des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28	57	25 (43,86)	58	10 (17,24)	2,54 [1,35; 4,80]; 0,002	3,75 [1,59; 8,85]	0,27 [0,10; 0,43]
PGIC 2 – Verschlechterung ^d des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28	57	1 (1,75)	58	3 (5,17)	0,34 [0,04; 3,17]; 0,618	0,33 [0,03; 3,24]	-0,03 [-0,10; 0,03]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten mit verfügbarem Ergebnis zu Zyklus 12, Tag 28 Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis a: Antwortkategorien: viel besser / moderat besser / ein wenig besser b Antwortkategorien: viel schlechter / moderat schlechter / ein wenig schlechter c: Antwortkategorien: viel besser / moderat besser d: Antwortkategorien: viel schlechter / moderat schlechter Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich in der Hauptanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verbesserung des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (RR [95 %-KI], p-Wert: 2,09 [1,34; 3,28]; 0,001).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse. So zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (RR [95 %-KI], p-Wert: 2,54 [1,35; 4,80]; 0,002).

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verschlechterung des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28“ zeigte sich in der Hauptanalyse und in der Sensitivitätsanalyse ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war jeweils nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI], p-Wert: Hauptanalyse: 0,34 [0,10, 1,19]; 0,125 bzw. Sensitivitätsanalyse: 0,34 [0,04; 3,17]; 0,618).

4.3.1.3.1.2.5.4 Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Schmerzspitze – RCT

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verbesserung/Verschlechterung der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Hauptanalyse							
PGIC 2 – Verbesserung ^a der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28	57	34 (59,65)	58	18 (31,03)	1,92 [1,24; 2,98]; 0,003	3,29 [1,52; 7,08]	0,29 [0,11; 0,46]
PGIC 2 – Verschlechterung ^b der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28	57	3 (5,26)	58	11 (18,97)	0,28 [0,08; 0,94]; 0,043	0,24 [0,06; 0,90]	-0,14 [-0,25; -0,02]
Sensitivitätsanalyse							
PGIC 2 – Verbesserung ^c der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28	57	27 (47,37)	58	10 (17,24)	2,75 [1,47; 5,14]; 0,001	4,32 [1,83; 10,18]	0,30 [0,14; 0,46]
PGIC 2 – Verschlechterung ^d der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28	57	2 (3,51)	58	3 (5,17)	0,68 [0,12; 3,91]; 1,000	0,67 [0,11; 4,15]	-0,02 [-0,09; 0,06]
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten mit verfügbarem Ergebnis zu Zyklus 12, Tag 28 Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Antwortkategorien: viel besser / moderat besser / ein wenig besser b: Antwortkategorien: viel schlechter / moderat schlechter / ein wenig schlechter							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
c: Antwortkategorien: viel besser / moderat besser d: Antwortkategorien: viel schlechter / moderat schlechter Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich in der Hauptanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verbesserung der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (RR [95 %-KI], p-Wert: 1,92 [1,24; 2,98]; 0,003).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind konsistent zum Ergebnis der Hauptanalyse. So zeigte sich in der Sensitivitätsanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (RR [95 %-KI], p-Wert: 2,75 [1,47; 5,14]; 0,001).

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verschlechterung der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (RR [95 %-KI], p-Wert: 0,28 [0,08; 0,94]; 0,043).

In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI], p-Wert: 0,68 [0,12; 3,91]; 1,000).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.6 Endpunkt: Schmerz anhand PGIS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-49: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz anhand PGIS“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	Der Patient Global Impression of Severity (PGIS), ein patientenberichtetes Instrument, erfasste mit einem Item (2 Fragen) die Einschätzung des Patienten zur Symptomschwere der Zielläsion getrennt nach chronischen Schmerzen und Schmerzspitzen in den letzten 7 Tagen. Für die Beantwortung der beiden Fragen wurde der Patient gebeten an den Körperbereich zu denken, für welchen er täglich in seinem Tagebuch Fragen zu dem vom Arzt ausgewählten PN-Tumor beantwortete. Für diesen Bereich beurteilte der Patient dann auf einer 4-Punkte-Skala (1 = keine Schmerzen, 2 = mild, 3 = moderat, und 4 = schwer) [10, 12] die Symptomschwere der chronischen Schmerzen der Zielläsion und der Schmerzspitzen der Zielläsion. <i>Erhebung</i> Der PGIS wurde jeweils zu Baseline und am Ende der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 (jeweils zu Tag 28) während der randomisierten Phase erfasst. Die Bewertung führten die Patienten während den Visiten auf einem elektronischen Tablet durch [10]. <i>Auswertung</i> Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt: ▪ TTE-Analyse • Chronischer Schmerz - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie auf einer vierstufigen Skala - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie auf einer vierstufigen Skala • Schmerzspitze - Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie auf einer vierstufigen Skala - Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie auf einer vierstufigen Skala ▪ Werte im Studienverlauf: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.3 Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.3.4 und 4.2.5.2.3 verwiesen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Der Endpunkt „Schmerz anhand PGIS“ wurde in alle Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 80 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.3). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS“ insgesamt als niedrig bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.1.2.6.1 Schmerz anhand PGIS – chronischer Schmerz – RCT

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung des chronischen Schmerzes“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes ^a	67	43 (64,18)	111,00 [57,00; 168,00]	72	41 (56,94)	175,00 [108,00; NC]	1,53 [0,99; 2,36]; 0,244
PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes ^b	67	16 (23,88)	NC [NC; NC]	72	18 (25,00)	NC [NC; NC]	0,92 [0,47; 1,81]; 0,815
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie b: Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich für den Endpunkt „PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes“ ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,53 [0,99; 2,36]; 0,244).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-28 dargestellt.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes“ zeigte sich ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,92 [0,47; 1,81]; 0,815).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-29 dargestellt.

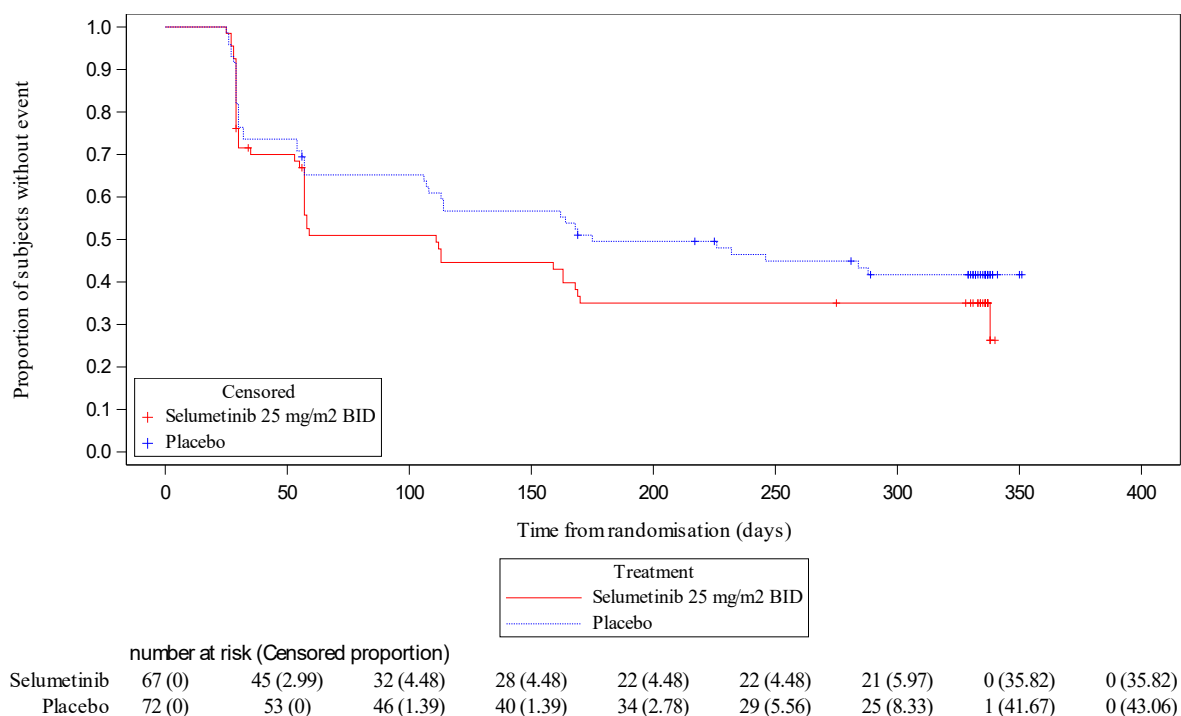


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes (Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

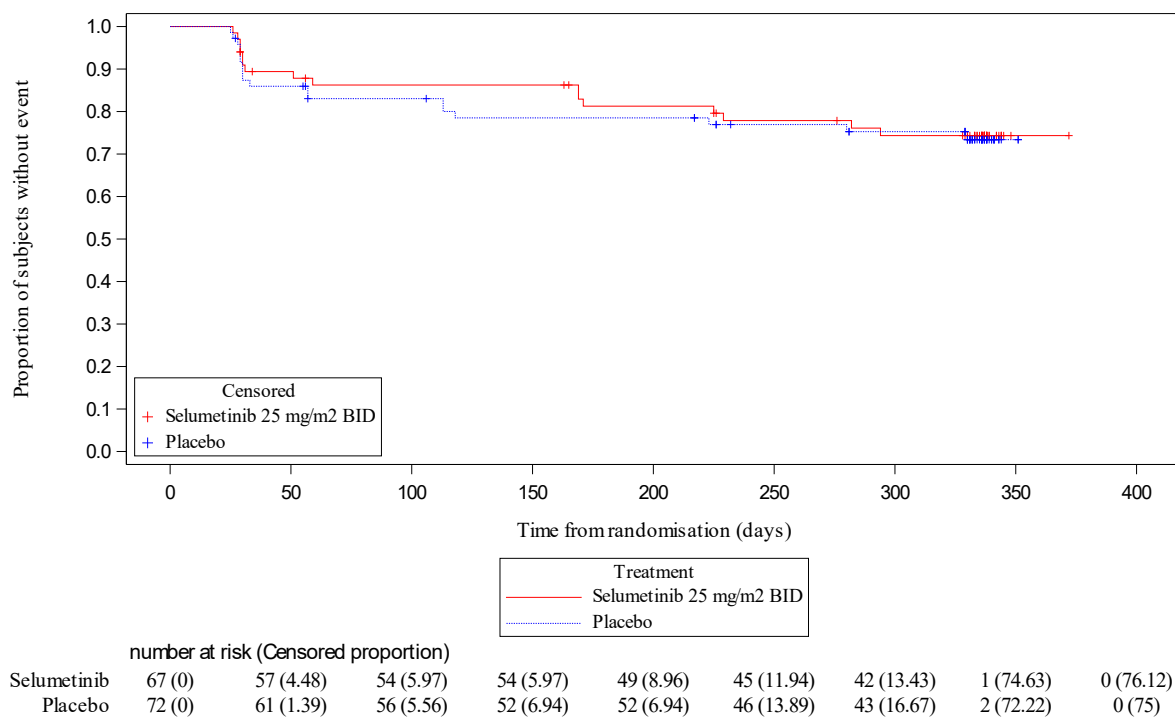


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes (Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

4.3.1.3.1.2.6.2 Schmerz anhand PGIS – Schmerzspitze – RCT

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung des Schmerzspitze“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze ^a	67	56 (83,58)	55,00 [30,00; 57,00]	72	43 (59,72)	113,00 [57,00; NC]	2,08 [1,38; 3,13]; 0,002
PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze ^b	67	9 (13,43)	NC [NC; NC]	72	19 (26,39)	NC [NC; NC]	0,53 [0,24, 1,18]; 0,087
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie b: Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich für den Endpunkt „PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (HR [95 %-KI], p-Wert: 2,08 [1,38; 3,13]; 0,002).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-30 dargestellt.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung der Schmerzspitze“ zeigte sich ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,53 [0,24, 1,18]; 0,087).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-31 dargestellt.

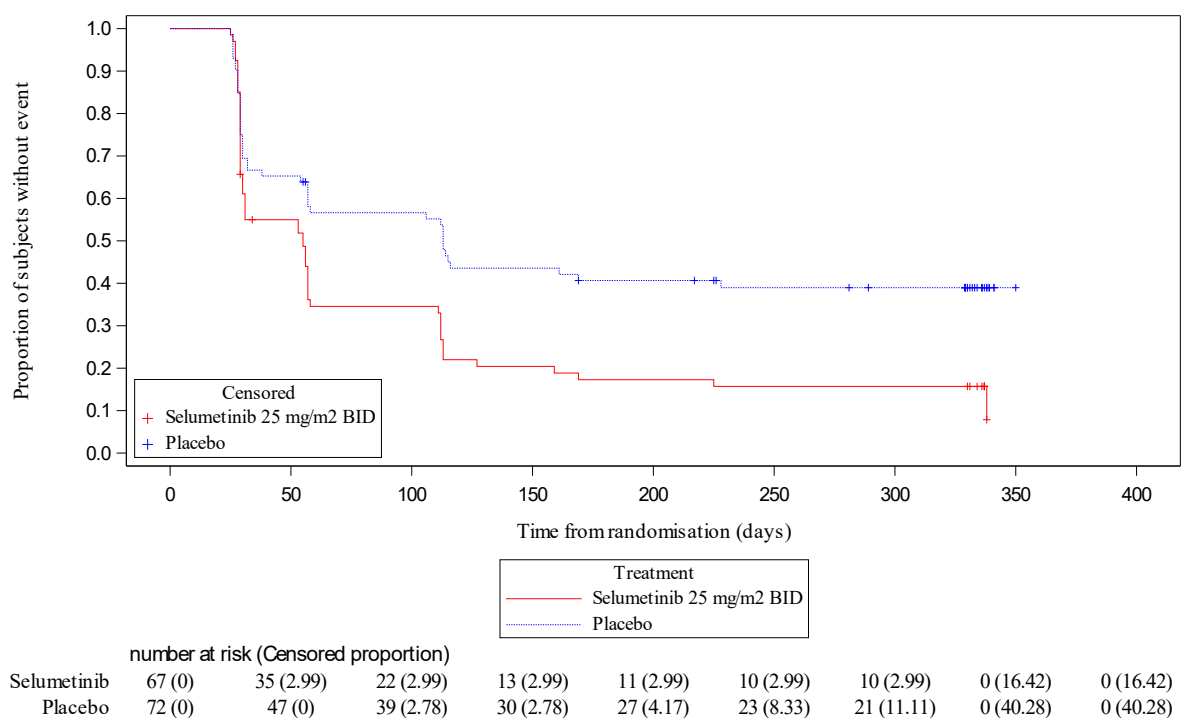


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze (Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

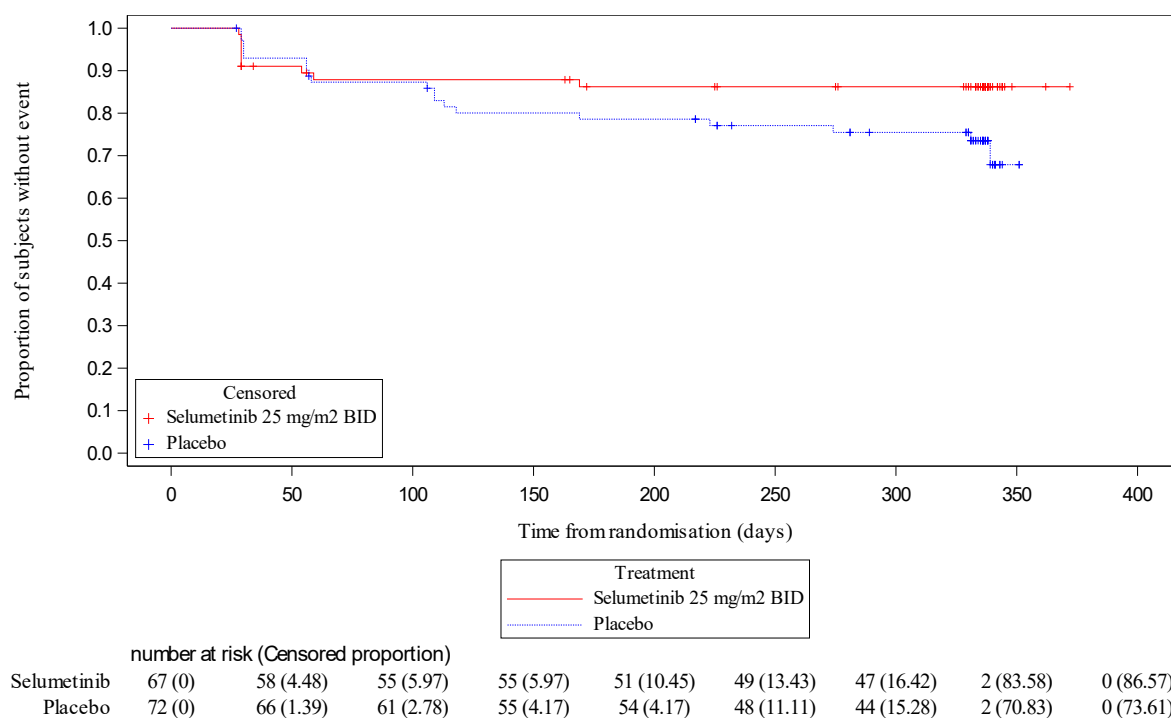


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Schmerzspitze (Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.7 Endpunkt: Schmerz anhand der Schmerzmedikation – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunkts „Schmerz anhand der Schmerzmedikation“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	<u>PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch</u> Die Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf den Einträgen des elektronischen Tagebuchs des Patienten durchgeführt. Für weitere Ausführungen zur Operationalisierung sei auf Abschnitt 4.2.5.2.2.3.2 (Hauptanalyse, Sensitivitätsanalyse I) verwiesen. <u>Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes</u> Die Auswertungen für diesen Endpunkt wurden basierend auf der durch den Prüfarzt eingeschätzten und im eCRF dokumentierten Veränderung des Schmerzmitteleinsatzes (Anstieg/Abnahme/keine Veränderung) durchgeführt. Die Bewertung umfasste dabei auch, ob die Veränderung aufgrund von PN-Schmerzen oder aufgrund anderer Schmerzen erfolgte. Für die Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes wurde im Rahmen des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.3.2) der Anstieg aufgrund von verstärkten PN-Schmerzen erfasst. Belastende Symptome können jedoch nicht nur durch NF1 bezogene PN hervorgerufen werden, sondern bereits im Rahmen der Grunderkrankung NF1 vorliegen. So zeigte eine norwegische Erhebung, dass Erwachsene mit NF1 am häufigsten unter folgender Symptomatik leiden: Schmerzen im Bewegungsapparat (92 %), Kopfschmerzen (63 %), Nackenschmerzen (58 %), Schmerzen im oberen und unteren Rücken (44 % und 57 %), Schmerzen in den Armen (37 %) und im Schulterbereich (56 %) sowie Schmerzen in den Beinen (28 %) [60]. Daher wurde zusätzlich auch die gesamthafte Veränderung der Schmerzmedikation ohne Einschränkung auf eine Veränderung der Schmerzmedikation durch PN-Schmerzen ausgewertet. <i>Erhebung</i> PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch Die Erhebung des Endpunktes „Schmerzmedikation chronischer Schmerzen“ basierend auf dem elektronischen Tagebuch erfolgte mittels der täglichen Einträge in das elektronische Tagebuch unter Benutzung eines Handgerätes während des Screenings und der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite). Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes Die Erhebung erfolgte bei den Visiten zu den Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 (jeweils an Tag 28) im Studienzentrum sowie telefonisch zu den Zyklen 3, 5, 7, 9 und 11 (jeweils an Tag 28). Die Dokumentation im eCRF erfolgte, wenn sich der Analgetikabedarf gegenüber Baseline seit der letzten Bewertung verändert hatte.

Studie	Operationalisierung
	<i>Auswertung</i> <u>PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch</u> Für diesen Endpunkt werden für die jeweiligen Definitionen folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt: ▪ TTE-Analyse • Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen um $\geq 0,5$ Punkte (Komponente der Sensitivitätsanalyse I des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“) • Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen um ≥ 1 Punkt • Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen um ≥ 1 Punkt (Komponente der Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“) ▪ Werte im Studienverlauf: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.4 <u>Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes</u> Für diesen Endpunkt werden für die jeweiligen Definitionen folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt: ▪ TTE-Analyse • Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation • Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation • Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz • Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz (Komponente der Sensitivitätsanalyse II des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“) Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.3.5 und 4.2.5.2.3 verwiesen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Der Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für die PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen (elektronisches Tagebuch) lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 80 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.4). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation“ insgesamt als niedrig bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um $\geq 0,5$ Punkte^b							
Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation chronischer Schmerzen	71	6 (8,45)	NC [NC; NC]	71	14 (19,72)	NC [NC; NC]	0,44 [0,17; 1,14]; 0,065
Zeit bis zur erstmaligen Abnahme/Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt							
Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation chronischer Schmerzen	71	24 (33,80)	NC [NC; NC]	71	16 (22,54)	NC [NC; NC]	1,80 [0,95; 3,40]; 0,080
Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation chronischer Schmerzen ^a	71	2 (2,82)	NC [NC; NC]	71	3 (4,23)	NC [NC; NC]	0,73 [0,12; 4,40]; 0,684
Zeit bis zur erstmaligen Abnahme/Anstieg der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes							
Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation	68	21 (30,88)	NC [NC; NC]	72	12 (16,67)	NC [NC; NC]	1,97 [0,96; 4,03]; 0,044
Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation	68	18 (26,47)	NC [343,00; NC]	72	24 (33,33)	NC [NC; NC]	0,73 [0,39; 1,34]; 0,336

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Zeit bis zur erstmaligen Abnahme/Anstieg der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz basierend auf der Bewertung des Prüfarztes							
Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation	68	19 (27,94)	NC [NC; NC]	72	11 (15,28)	NC [NC; NC]	1,83 [0,87; 3,87]; 0,067
Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation ^c	68	9 (13,24)	NC [343,00; NC]	72	16 (22,22)	NC [NC; NC]	0,50 [0,22; 1,15]; 0,147
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Komponente der Hauptanalyse des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ b: Komponente der Sensitivitätsanalyse I des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ c: Komponente der Sensitivitätsanalyse II des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich für den Endpunkt „Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,97 [0,96; 4,03]; 0,044).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-35 dargestellt.

Für die weiteren Endpunkte zu "Schmerz anhand der Schmerzmedikation“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurve sind in Abbildung 4-32, Abbildung 4-33, Abbildung 4-34, Abbildung 4-36, Abbildung 4-37 und Abbildung 4-38 dargestellt.

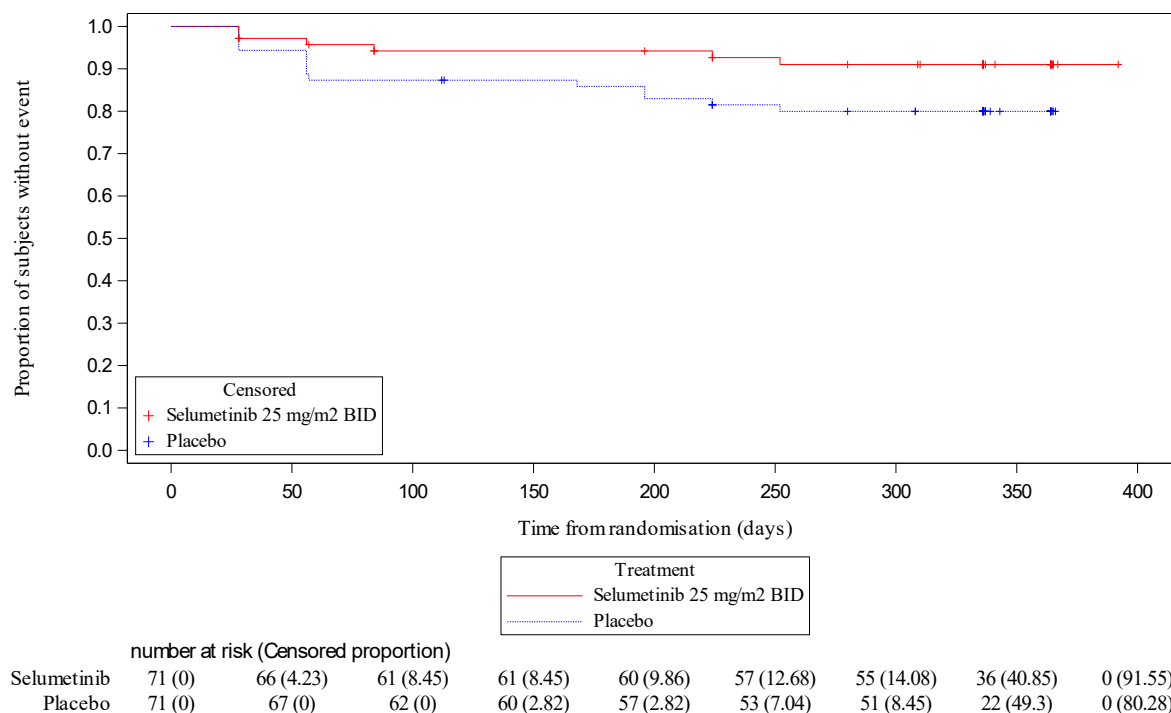


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um $\geq 0,5$ Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

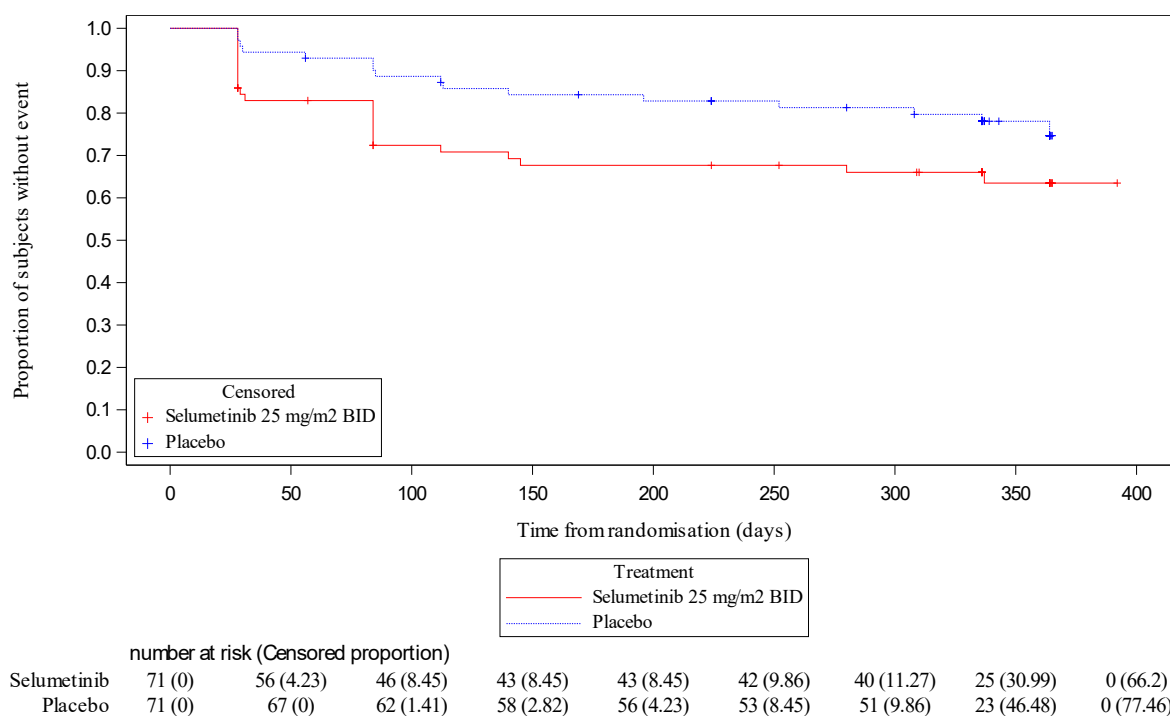


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

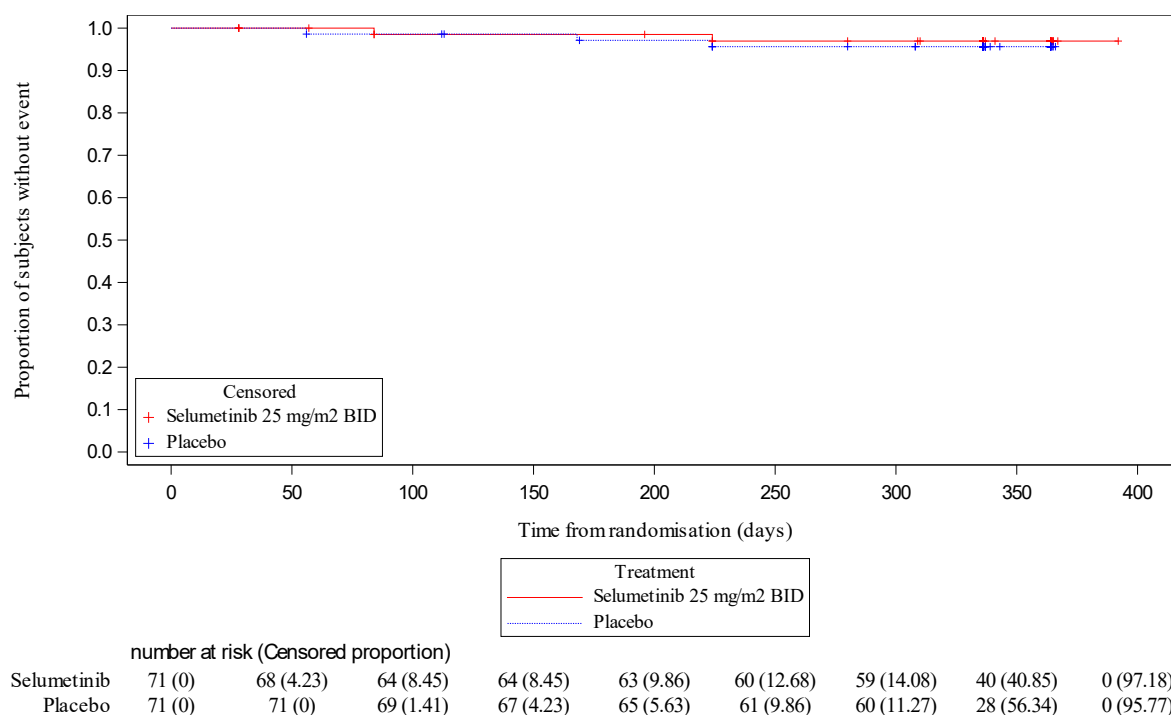


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

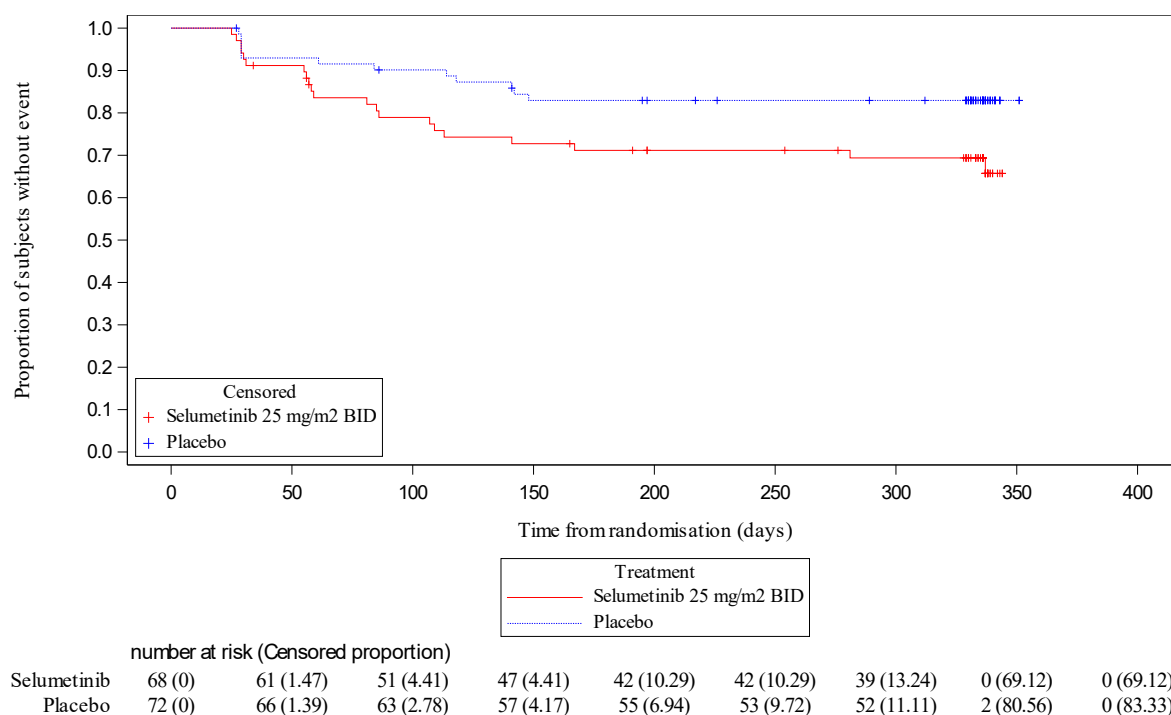


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

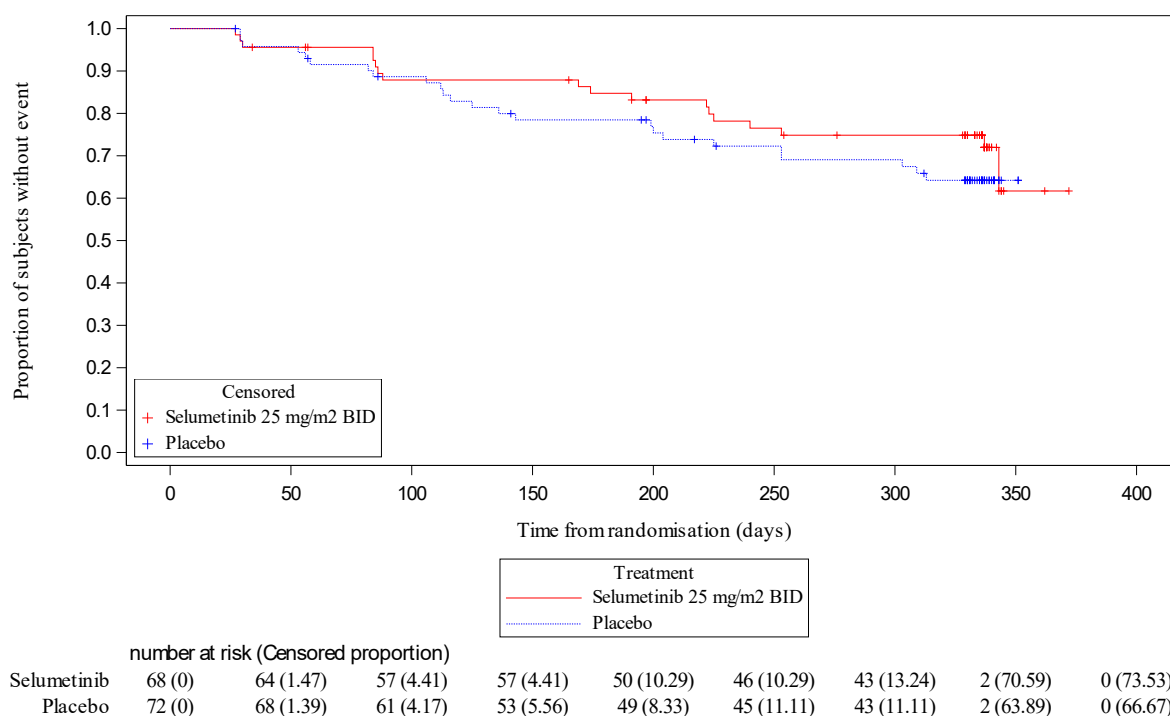


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

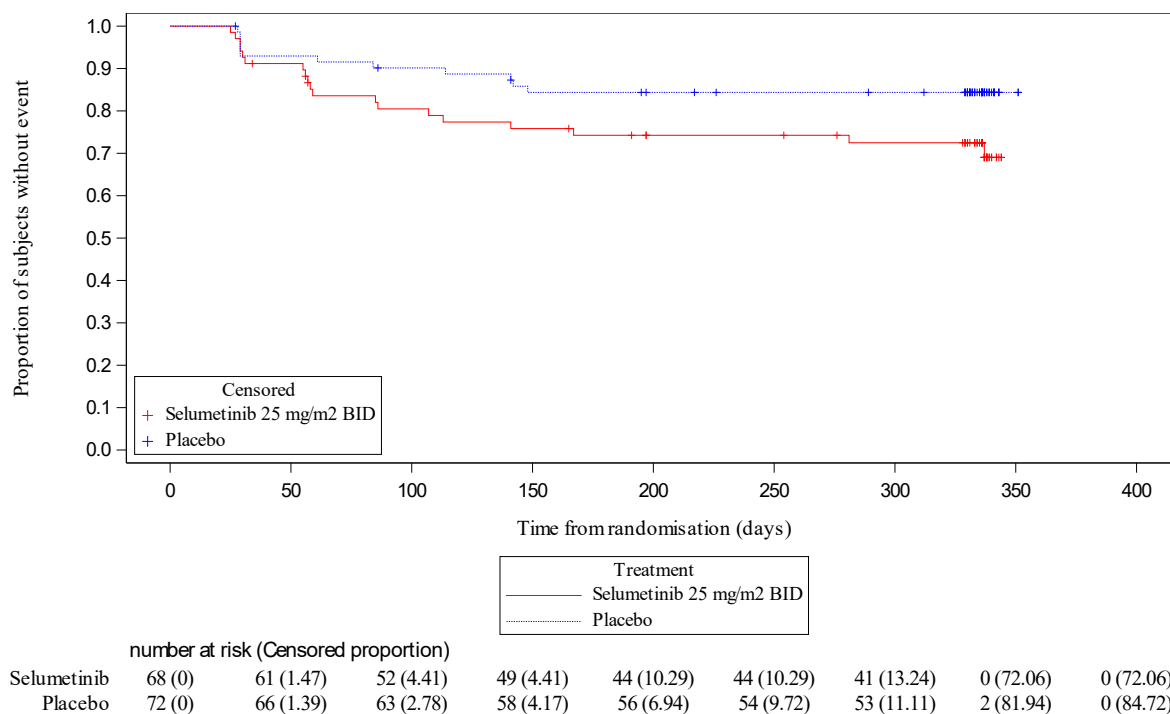


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz basierend auf der Bewertung des Prüfarztes“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

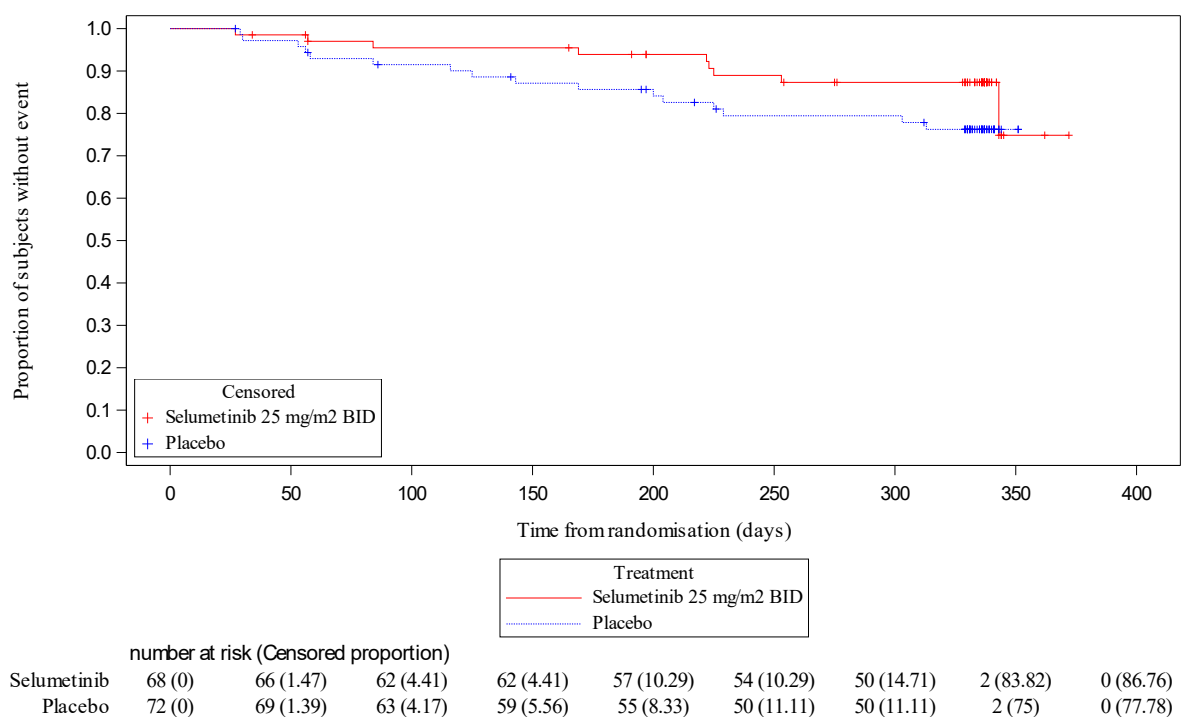


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz basierend auf der Bewertung des Prüfarztes“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.8 Endpunkt: Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Operationalisierung des Endpunkts „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	Der Pain Interference Index for Plexiform Neurofibroma (PII-pNF) bewertet, inwieweit PN-Schmerzen die Alltagsfunktionen bei Patienten mit NF1 beeinträchtigen. Der PII-pNF wurde anhand qualitativer Daten von Patienten und Expertenmeinungen entwickelt [45]. Der PII-pNF erfasste mittels 12 Items, ob und wie stark PN-Schmerzen die tägliche Funktionsfähigkeit der Teilnehmer beeinträchtigen. Die Teilnehmer wurden gefragt, inwieweit PN-Schmerzen ihre Fähigkeit zur körperlichen Betätigung (z. B. anspruchsvolle körperliche Aktivitäten, Selbstpflege), ihre physiologischen Prozesse (z. B. Schlaf, Energie) oder ihre sozial-emotionale Funktionsfähigkeit (z. B. Freude an Aktivitäten, Stimmung) beeinträchtigt haben. Alle Fragen bezogen sich auf Schmerzen im Zusammenhang mit PN in den letzten 7 Tagen. Die Items wurden auf einer 7-Punkte-Likert-Skala bewertet (0 = „überhaupt nicht“ bis 6 = „vollständig“). Die Gesamtpunktzahl war der Mittelwert der ausgefüllten Items, [10] wobei niedrigere Werte eine bessere tägliche Funktionsfähigkeit anzeigten. <i>Erhebung</i> Der PII-pNF wurde jeweils zu Baseline und während der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite) am Ende der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 (jeweils zu Tag 28) erfasst. Die Bewertungen führten die Patienten während der Visiten auf einem elektronischen Tablet durch [10]. <i>Auswertung</i> Für den Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt: ▪ TTE-Analyse • Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ▪ Kontinuierliche Analyse: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.5 <i>Schwellenwert</i> Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde gemäß Modulvorlage ein Responsekriterium von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung von mindestens 0,9 Punkten dargestellt. Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.3 verwiesen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Der Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.5). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF“ insgesamt als niedrig bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-58: Ergebnisse für den Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung $\geq 0,9$ Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 0,9$ Punkte	67	43 (64,18)	111,00 [57,00; 225,00]	72	43 (59,72)	114,00 [56,00; 226,00]	1,06 [0,69; 1,63]; 0,702
PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 0,9$ Punkte	67	11 (16,42)	NC [NC; NC]	72	16 (22,22)	NC [NC; NC]	0,76 [0,35; 1,64]; 0,456
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich für den Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 0,9$ Punkte“ ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,06 [0,69; 1,63]; 0,702).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-39 dargestellt.

Für den Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 0,9$ Punkte“ zeigte sich ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,76 [0,35; 1,64]; 0,456).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-40 dargestellt.

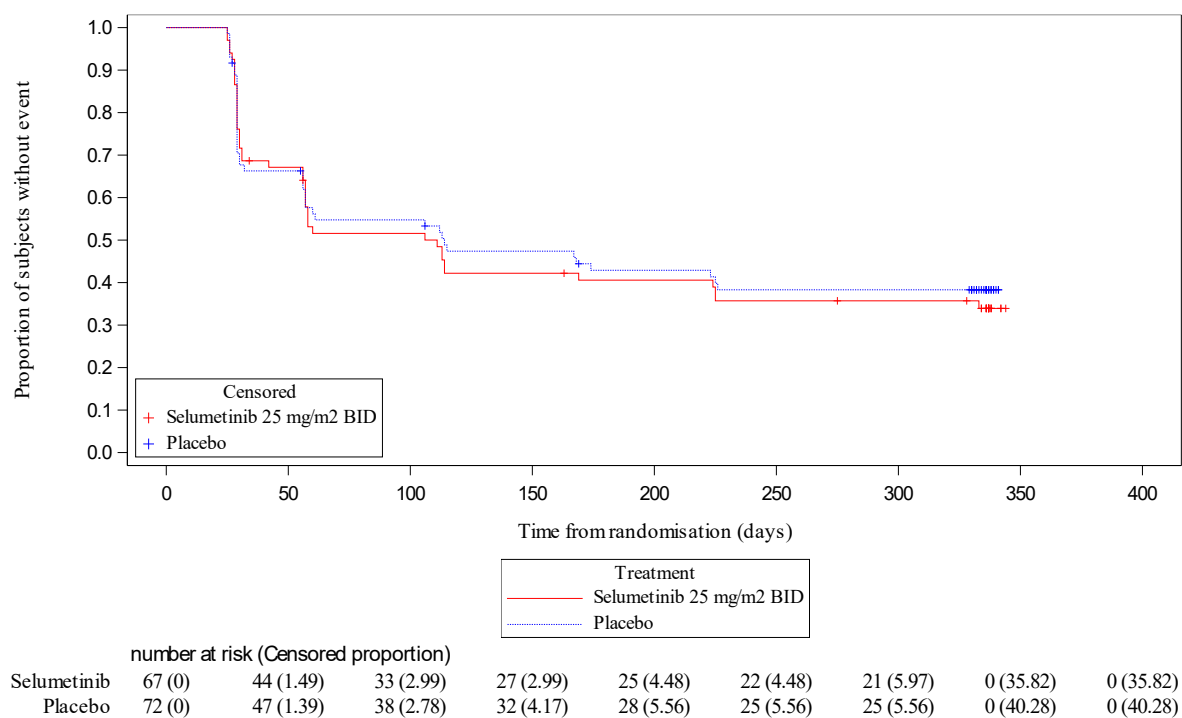


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 0,9$ Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

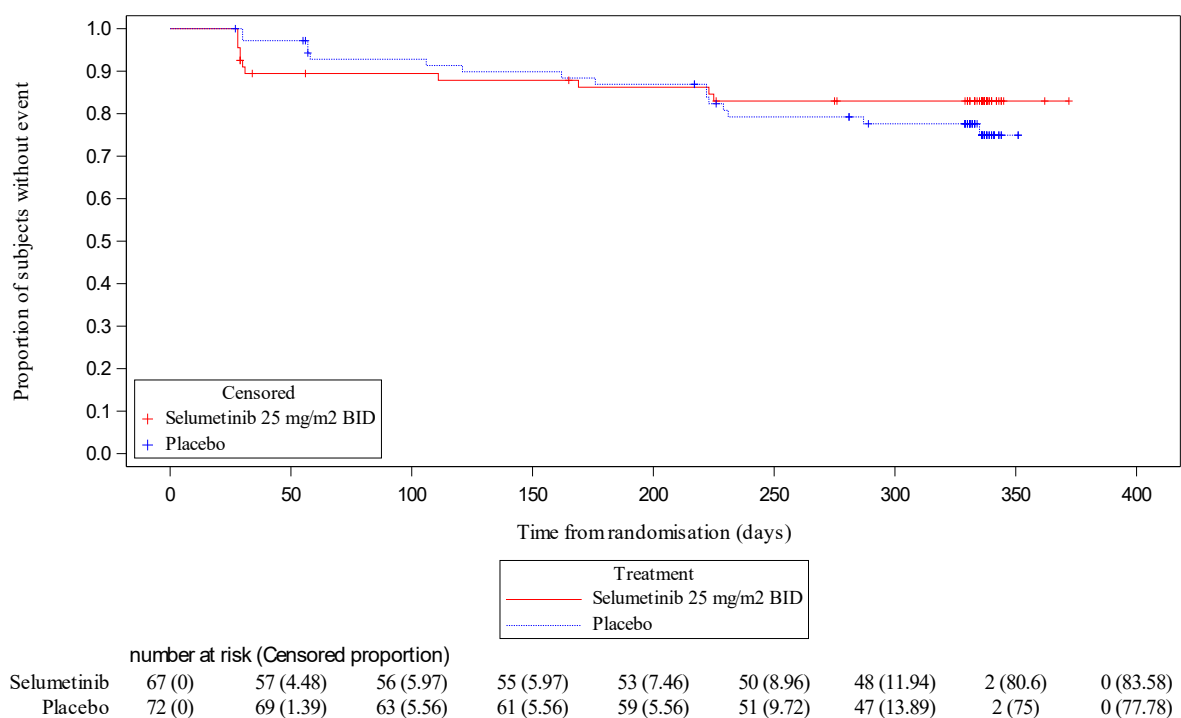


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 0,9$ Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.9 Endpunkt: Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	Der European Quality of Life 5-Dimension 5-level (EQ-5D-5L) stellt ein standardisiertes Instrument zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie des Gesundheitszustandes dar und wurde von der EuroQol Group entwickelt. Dieser besteht aus einer deskriptiven Beschreibung des Gesundheitszustandes und einer visuellen Analogskala (VAS) [62]. Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand der EQ-5D VAS ermittelt. Hierbei schätzten die Patienten anhand der VAS ihren tagesaktuellen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 ein, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand stand. <i>Erhebung</i> Die EQ-5D VAS wurde jeweils zu Baseline und während der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite) am Ende der Zyklen 2, 4, 8 und 12 (jeweils zu Tag 28) erfasst. Die Bewertung führten die Patienten während den Visiten auf einem elektronischen Tablet durch [10]. <i>Auswertung</i> Für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt: ▪ TTE-Analyse • Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite ▪ Kontinuierliche Analyse: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.6 <i>Schwellenwert</i> Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde gemäß Modulvorlage ein Responsekriterium von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung von mindestens 15 Punkten dargestellt. Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.2.5 und 4.2.5.2.3 verwiesen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Der Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.6). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS“ insgesamt als niedrig bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS– Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 Punkte	64	27 (42,19)	NC [225,00; NC]	71	25 (35,21)	NC [341,00; NC]	1,24 [0,71; 2,14]; 0,557
Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	64	23 (35,94)	NC [338,00; NC]	71	15 (21,13)	NC [NC; NC]	1,85 [0,96; 3,55]; 0,070
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 Punkte“ ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,24 [0,71; 2,14]; 0,557).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-41 dargestellt.

Für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,85 [0,96; 3,55]; 0,070).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-42 dargestellt.

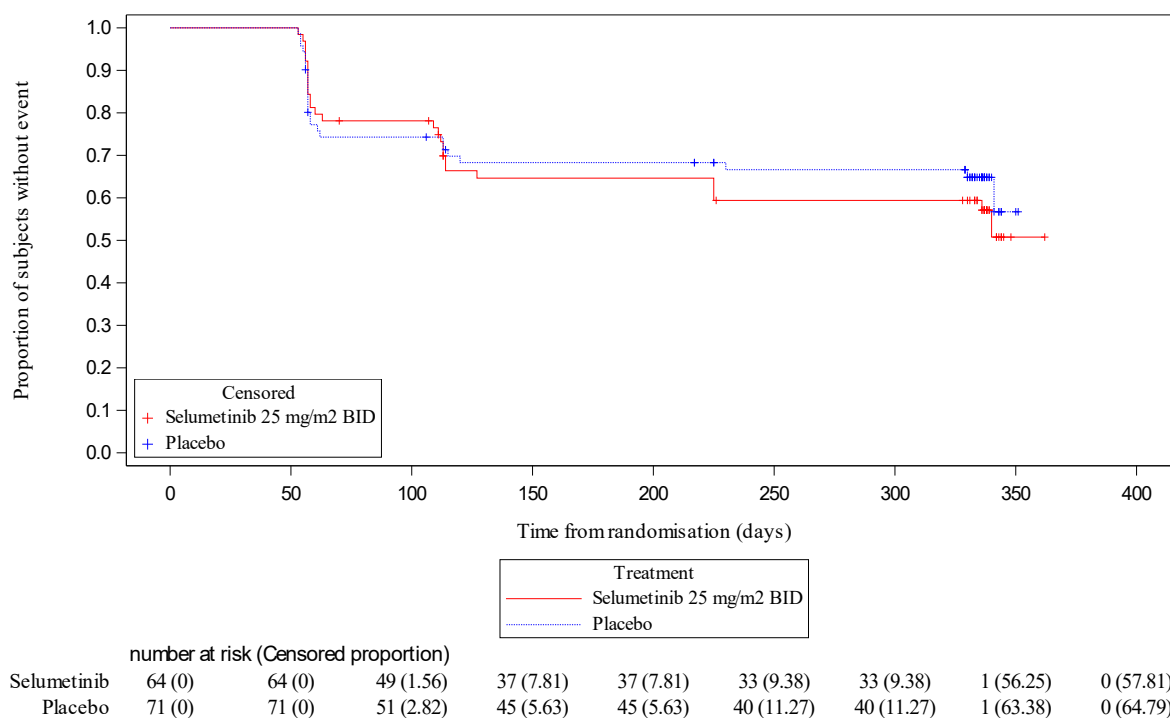


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

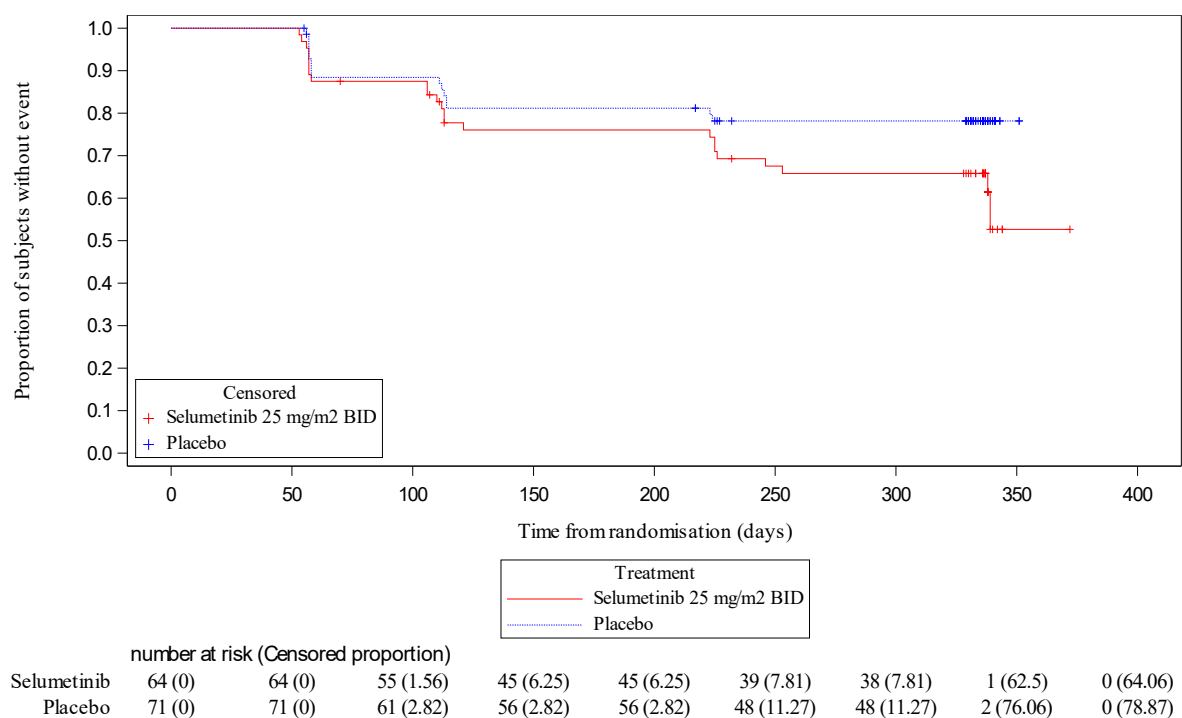


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.10 Endpunkt: Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-62: Operationalisierung des Endpunkts „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	Die Items der Itembank „Körperliche Funktionsfähigkeit“ des Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) für Erwachsene messen die selbstberichteten Fähigkeiten der Patienten – und nicht die tatsächliche Leistung bei körperlichen Aktivitäten – als Funktion der oberen Extremitäten (Geschicklichkeit), der unteren Extremitäten (Gehen oder Mobilität) und der zentralen Regionen (Hals und Rücken) sowie Aktivitäten des täglichen Lebens wie Besorgungen. Zur patientenberichteten Erfassung der Veränderung der körperlichen Funktionsfähigkeit in der Studie KOMET wurden die Patienten anhand der folgenden drei Items aus der PROMIS Itembank (PROMIS Physical Function Short Form v2.0 – Physical Function 8c), welche sich auf Konzepte der körperlichen Funktion beziehen, die für Patienten mit symptomatischer PN relevant sind, bewertet: • Schränkt Sie Ihre Gesundheit gerade beim Bücken, Knien oder Hocken ein? • Wie sehr haben Sie aufgrund Ihrer Gesundheit Schwierigkeiten, Ihren täglichen körperlichen Aktivitäten nachzugehen? • Inwieweit sind Sie in der Lage, Ihre alltäglichen körperlichen Aktivitäten wie Gehen, Treppensteigen, Tragen von Einkäufen oder das Bewegen eines Stuhls auszuführen? Die drei Items wurden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 1 (je nach Item: kann nicht; kann aus gesundheitlichen Gründen nicht; überhaupt nicht) bis 5 (je nach Item: überhaupt nicht; überhaupt keine Schwierigkeiten; komplett) bewertet [10]. Die Gesamtpunktzahl wurde durch Addition der Punktzahlen aus den drei Antworten ermittelt, entsprechend reichen die Rohwerte von 3-15 Punkten. Die Rohwerte wurden in T-Scores (transformed scores) umgewandelt, wobei der untere Rohwert von 3 einem T-Score von 19,6 entspricht und der obere Rohwert von 15 einem T-Score von 58,6 [70]. Höhere Werte zeigen hierbei eine bessere körperliche Funktion an [12]. <i>Erhebung</i> Die PROMIS-Items wurden zu Baseline und während der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite) jeweils am Ende der Zyklen 2, 4, 8 und 12 (jeweils zu Tag 28) erfasst. Die Bewertung führten die Patienten während den Visiten auf einem elektronischen Tablet durch. <i>Auswertung</i> Für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

Studie	Operationalisierung
	▪ TTE-Analyse • Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite ▪ Kontinuierliche Analyse: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.7 <i>Schwellenwert</i> Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde gemäß Modulvorlage ein Responsekriterium von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung von mindestens 5,85 Punkten dargestellt. Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.6 und 4.2.5.2.3 verwiesen.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-63: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo

doppelblind. Der Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.7). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS“ insgesamt als niedrig bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-64: Ergebnisse für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 5,85$ Punkte	64	26 (40,63)	NC [224,00; NC]	71	29 (40,85)	343,00 [226,00; NC]	0,88 [0,52; 1,50]; 0,730
Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte	64	7 (10,94)	NC [NC; NC]	71	6 (8,45)	NC [NC; NC]	1,31 [0,44; 3,90]; 0,645
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 5,85$ Punkte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC (HR [95 %-KI]; p-Wert: 0,88 [0,52; 1,50]; 0,730).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-43 dargestellt.

Für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC (HR [95 %-KI]; p-Wert: 1,31 [0,44; 3,90]; 0,645).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-44 dargestellt.

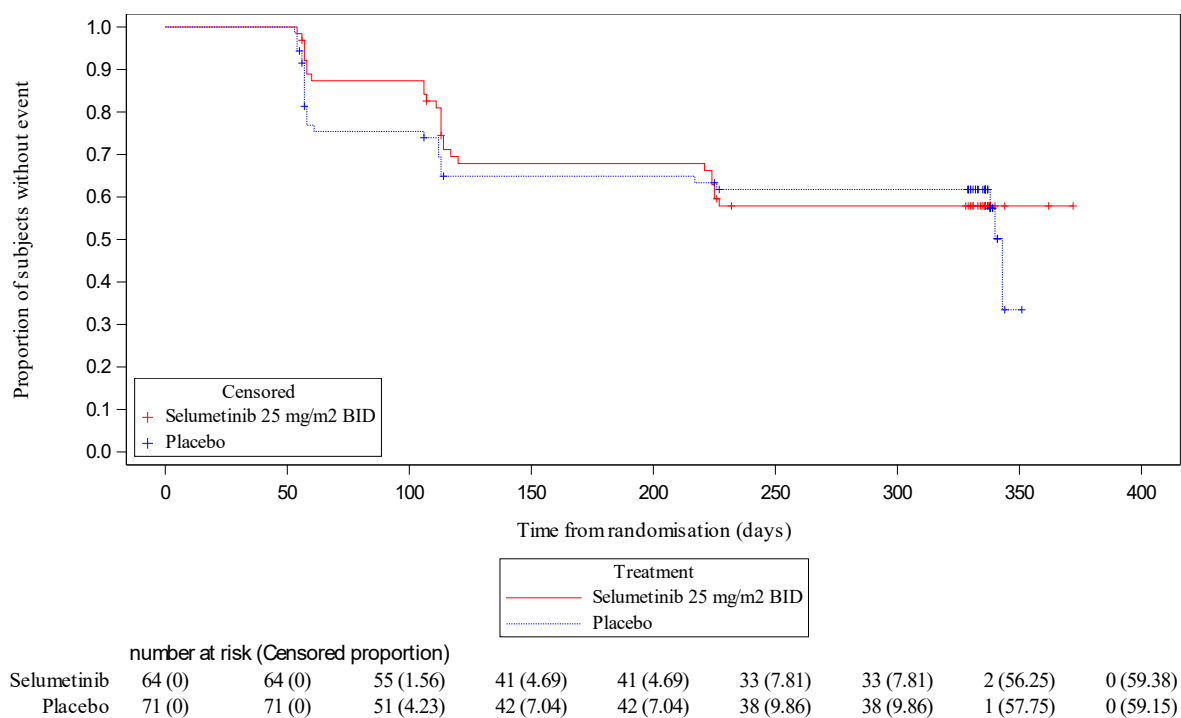


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 5,85$ Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

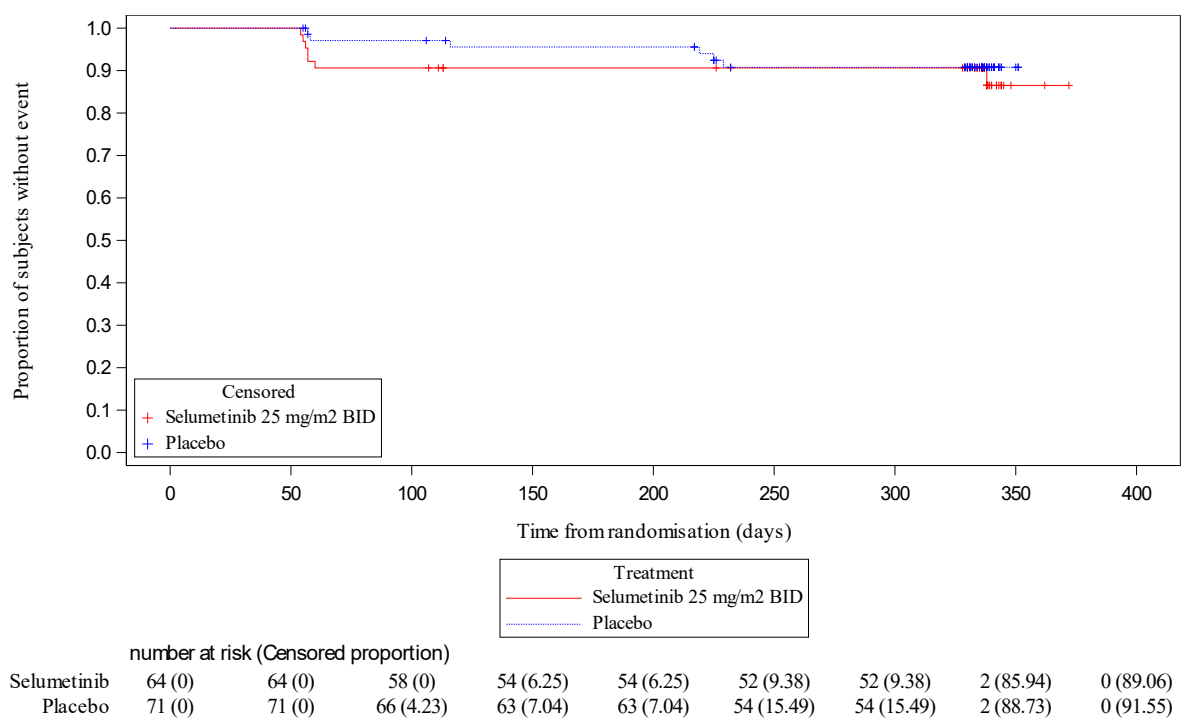


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Endpunktkategorie: Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT**4.3.1.3.1.3.1 Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	Die Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale (PlexiQoL) ist ein Instrument zur Messung der Lebensqualität mit 18 dichotomen Items, das speziell für Erwachsene mit NF1-assoziierten PN entwickelt wurde. Mit diesem Instrument wird erhoben, inwiefern PN Einfluss auf die Fähigkeit der Patienten haben ihre menschlichen Bedürfnisse zu erfüllen. Für die Erhebung bewertete der Patient verschiedene von PN-Patienten getroffene Aussagen jeweils dahingehend, ob bei ihm eine Beeinflussung durch PN im Moment vorlag oder nicht („nicht zutreffend“ (= 0) bzw. „zutreffend“ (=1)), wie bspw. „Ich meide Menschenmengen, wenn möglich“ oder „Ich habe das Gefühl, dass ich keine Kontrolle über meine Plexiformen habe“. Der Fragebogen umfasste insgesamt fünf Domänen, welche mit der Erfüllung von Bedürfnissen zusammenhängen: Erscheinungsbild, Beziehung, Unabhängigkeit, Rollenerfüllung und Freude [73]. Die Gesamtpunktzahl wurde durch Addition der Punktzahlen aus den 18 Antworten ermittelt. Entsprechend liegt die Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 18, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität bedeuten. <i>Erhebung</i> Die PlexiQoL-Items wurden zu Baseline und während der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite) jeweils am Ende der Zyklen 2, 4, 8 und 12 (jeweils zu Tag 28) erfasst. Die Bewertung führten die Patienten während den Visiten auf einem elektronischen Tablet durch [10]. <i>Auswertung</i> Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt: ▪ TTE-Analyse • Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite ▪ Kontinuierliche Analyse: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.8 <i>Schwellenwert</i> Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde gemäß Modulvorlage ein Responsekriterium von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung von mindestens 2,7 Punkten dargestellt. Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.3.1 und 4.2.5.2.3 verwiesen.

Studie	Operationalisierung
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.8). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL“ insgesamt als niedrig bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 2,7$ Punkte	64	29 (45,31)	342,00 [226,00; NC]	71	34 (47,89)	336,00 [224,00; NC]	0,85 [0,51; 1,40]; 0,452
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte	64	16 (25,00)	NC [339,00; NC]	71	19 (26,76)	NC [NC; NC]	0,89 [0,45; 1,73]; 0,855
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 2,7$ Punkte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,85 [0,51; 1,40]; 0,452).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-45 dargestellt.

Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte“ zeigte sich ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,89 [0,45; 1,73]; 0,855).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-46 dargestellt.

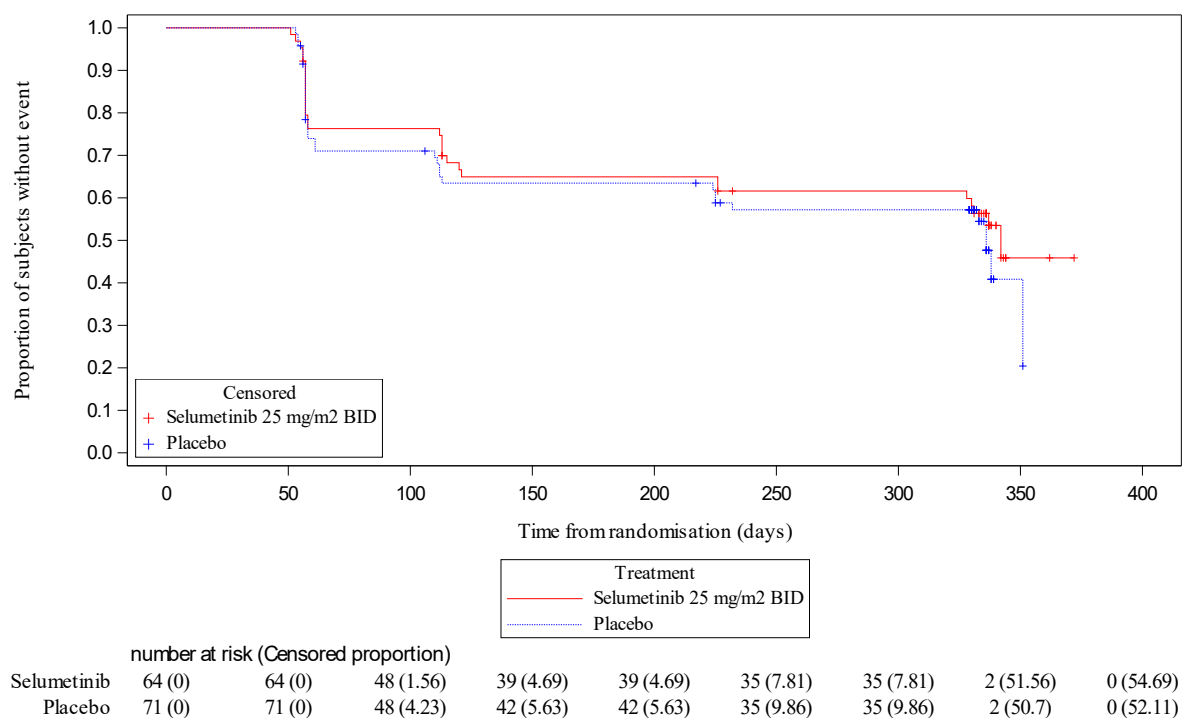


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 2,7$ Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

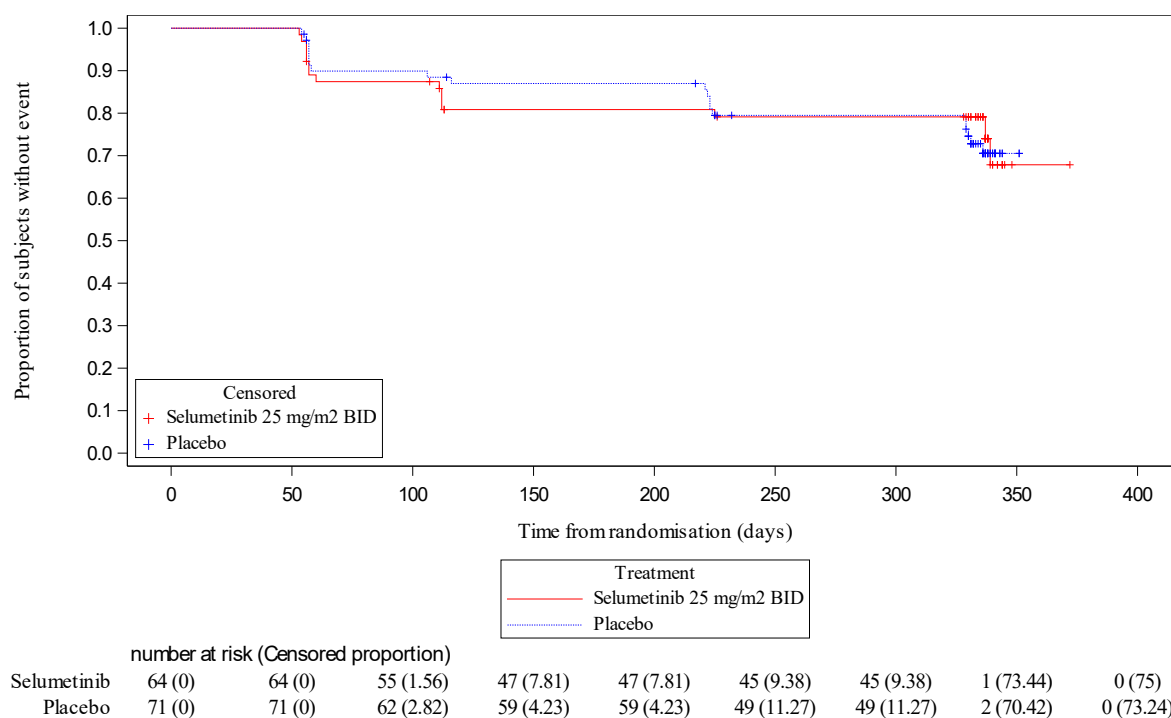


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3.2 Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität PedsQL“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	Zur patientenberichteten Erfassung von Veränderung der Hautempfindungen wurde die Erwachsenenversion des Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) NF1-Modul (Aktivversion 3.0) mit der Domäne Hautempfindungen eingesetzt. Diese enthält drei Items: 1. Meine Haut kribbelt, 2. Meine Haut fühlt sich an wie Nadelstiche, 3. Meine Haut fühlt sich an, als würde sie brennen. Die Patienten bewerteten dabei pro Item, wie groß sie das jeweilige Problem in den letzten 7 Tagen empfunden haben [10]. Die drei Items wurden auf einer 5-Punkte-Likert-Skala von 0 (nie) bis 4 (fast immer) bewertet. Die Punktwerte der einzelnen Items wurden umgekehrt gewertet und linear auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert: 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0. Die Gesamtpunktzahl wurde berechnet, indem die Summe aller Items durch die Anzahl der beantworteten Items geteilt wurde. Sofern mehr als 50 % der Items in der Skala nicht beantwortet wurden, sollte der Skalenwert nicht berechnet werden. Fehlende Werte wurden mit dem Mittelwert der beantworteten Fragen in einer Skala berechnet, wenn mind. 50 % der Fragen beantwortet wurden [10]. <i>Erhebung</i> Die PedsQL-Items wurden zu Baseline und während der randomisierten Phase (einschließlich EoT-Visite) jeweils am Ende der Zyklen 2, 4, 8 und 12 (jeweils zu Tag 28) erfasst. Die Bewertung führten die Patienten während den Visiten auf einem elektronischen Tablet durch [10]. <i>Auswertung</i> Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL“ werden folgende Auswertungen auf Basis der FAS-Population (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt: ▪ TTE-Analyse • Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite • Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite ▪ Kontinuierliche Analyse: Ergänzende Darstellung in Anhang 4-G.4.9 <i>Schwellenwert</i> Als klinisch relevante Verbesserung bzw. Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde gemäß Modulvorlage ein Responsekriterium von 15 % der gesamten Skalenspannweite herangezogen. In der vorliegenden Nutzenbewertung wird somit der Anteil der Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung/Verschlechterung von mindestens 15 Punkten dargestellt. Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.3.2 und 4.2.5.2.3 verwiesen.

Studie	Operationalisierung
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-69: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.9). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL“ insgesamt als niedrig bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 Punkte	65	34 (52,31)	226,00 [111,00; NC]	71	30 (42,25)	NC [224,00; NC]	1,37 [0,84; 2,24]; 0,231
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	65	18 (27,69)	NC [344,00; NC]	71	18 (25,35)	NC [NC; NC]	1,07 [0,56; 2,07]; 0,866
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

In der Studie **KOMET** zeigte sich für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) ein numerischer Vorteil für Selumetinib/BSC. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,37 [0,84; 2,24]; 0,231).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-47 dargestellt.

Für den Endpunkt für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,07 [0,56; 2,07]; 0,866).

Die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-48 dargestellt.

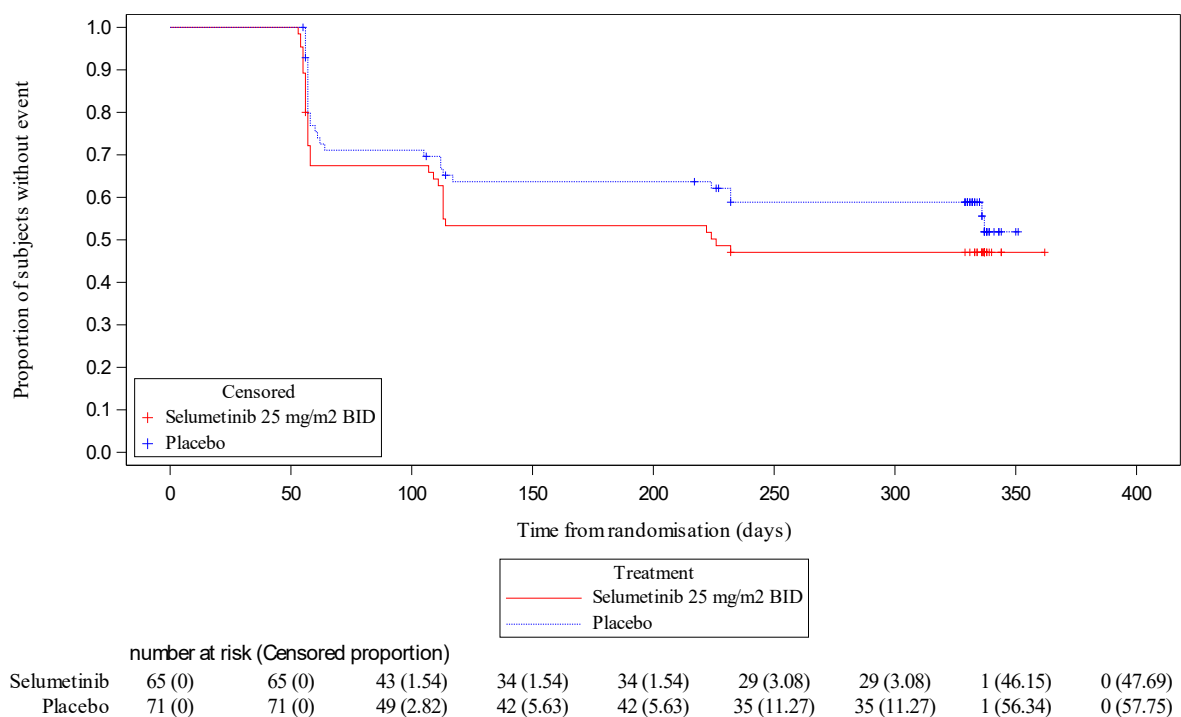


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

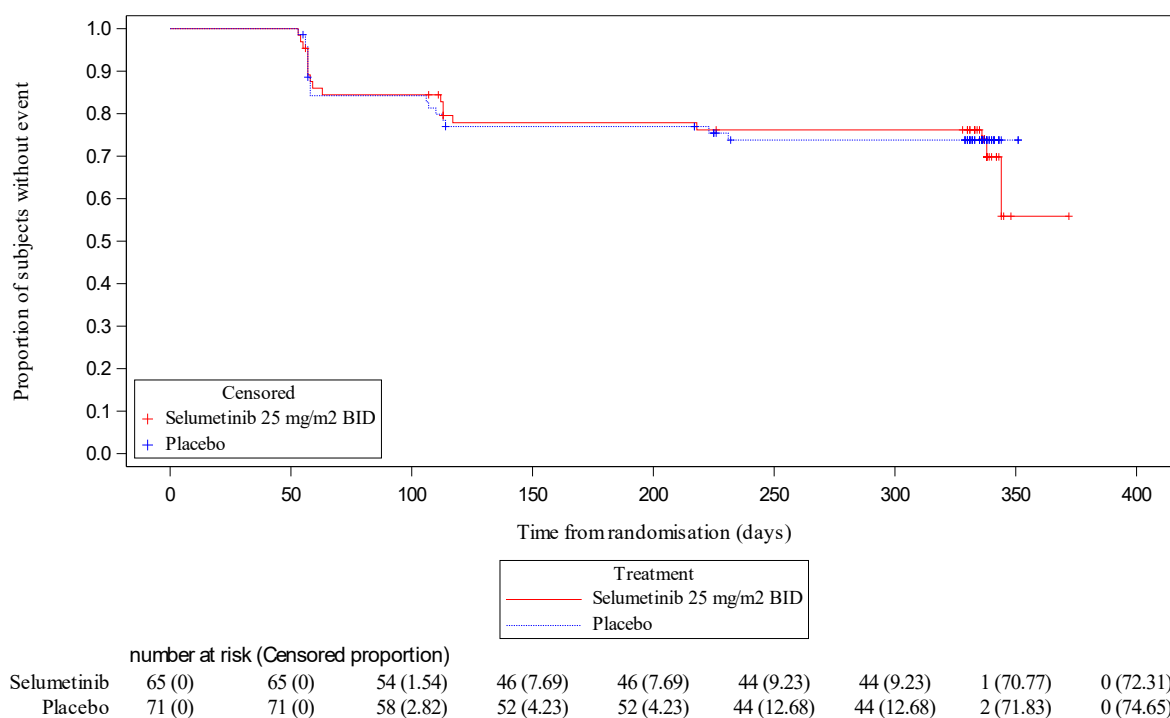


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Endpunktkategorie: Sicherheit – RCT**4.3.1.3.1.4.1 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse – RCT**

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	In der Studie KOMET wurden alle unerwünschten Ereignisse erfasst, welche unter der Behandlung (Treatment emergent adverse events, TEAE) mit Selumetinib bzw. Placebo während der randomisierten Phase (sowie nach dem Crossover) einschließlich der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen aufgetreten sind. Ereignisse, die eindeutig auf Krankheitsprogression beruhen, sollten im Studienverlauf nicht als UE erfasst werden. Dazu zählen sowohl die Verschlechterung von Laborparametern als auch jeder gegenüber Studienbeginn klinisch relevante neue oder verschlimmerte medizinische Befund bei der körperlichen Untersuchung. Aus diesem Grund wurde auf Analysen der UE-Gesamtraten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen verzichtet. Für den DCO 2 erfolgte die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.1 und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Die Darstellung der TEAE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt: • Jegliche UE • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) • SUE • Dauerhafter Therapieabbruch aufgrund UE <i>Erhebung</i> UE wurden kontinuierlich während der randomisierten Phase einschließlich der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen nach Beendigung der Einnahme von Selumetinib bzw. Placebo erhoben [10]. Zudem wurden UE auch telefonisch zu den Zyklen 3, 5, 7, 9 und 11 (jeweils an Tag 28) erfasst. <i>Auswertung</i> Für den Endpunkt „UE“ werden folgende Auswertungen auf Basis des Randomised Period SAF (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt: ▪ Binäre Analyse • Patienten mit dem jeweiligem UE Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.3 verwiesen. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde in allen Analysen im Randomised Period SAF ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3), das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ insgesamt als niedrig bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (Randomised Period SAF) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC		Placebo/BSC		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Jegliche UE ^a	71	71 (100,00)	74	68 (91,89)	1,09 [1,02; 1,16]; 0,028	NC [NC; NC]	0,08 [0,02; 0,14]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	71	23 (32,39)	74	13 (17,57)	1,84 [1,01; 3,35]; 0,054	2,25 [1,03; 4,90]	0,15 [0,01; 0,29]
Schwerwiegende UE	71	10 (14,08)	74	9 (12,16)	1,16 [0,50; 2,68]; 0,808	1,18 [0,45; 3,11]	0,02 [-0,09; 0,13]
Dauerhafter Therapieabbruch aufgrund von UE	71	9 (12,68)	74	5 (6,76)	1,88 [0,66; 5,33]; 0,269	2,00 [0,64; 6,30]	0,06 [-0,04; 0,16]
N: Anzahl der Patienten im Randomised Period SAF Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Die Gesamtrate jeglicher unerwünschten Ereignisse wird nur ergänzend dargestellt und entsprechend nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3							

Die Gesamtrate jeglicher unerwünschten Ereignisse wird nur ergänzend dargestellt und entsprechend nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Der Grund hierfür ist, dass auch nicht patientenrelevante Ereignisse in dieser Gesamtrate enthalten sein können.

Für die Endpunkte schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), schwerwiegende UE und dauerhafter Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4.2 Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74: Operationalisierung des Endpunkts “Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT“ – RCT

Studie	Operationalisierung
KOMET	In der Studie KOMET wurden alle unerwünschten Ereignisse erfasst, welche unter der Behandlung (Treatment emergent adverse events, TEAE) mit Selumetinib bzw. Placebo während der randomisierten Phase (sowie nach dem Crossover) einschließlich der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen aufgetreten sind. Ereignisse, die eindeutig auf Krankheitsprogression beruhen, sollten im Studienverlauf nicht als UE erfasst werden. Dazu zählen sowohl die Verschlechterung von Laborparametern als auch jeder gegenüber Studienbeginn klinisch relevante neue oder verschlimmerte medizinische Befund bei der körperlichen Untersuchung. Aus diesem Grund wurde auf Analysen der UE-Gesamtraten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen verzichtet. Für den DCO 2 erfolgte die Kodierung der UE erfolgte gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 26.1 und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Die Darstellung der TEAE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt: • UE nach SOC und PT, die bei $\geq 10\%$ der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind. • SUE nach SOC und PT, die bei $\geq 5\%$ der Studienteilnehmer oder bei 10 Studienteilnehmer und $\geq 1\%$ der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind. • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv). • Gesamtraten AESI • Schwerwiegende AESI • Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3) Folgende AESI werden dargestellt: • Okulare Toxizität • Hepatotoxizität • Muskuläre Toxizität • Kardiale Toxizität

Da die oben genannten AESI auf einzelnen bzw. mehreren PTs basieren, erfolgt – neben der Darstellung der Gesamtraten UE – primär die Darstellung der in der Studie aufgetretenen SOC/PT. Dies folgt den Vorgaben der vom G-BA beschlossenen, aber noch nicht in Kraft getretenen neuen Vorlage [83], nach der AESI nicht mehr darzustellen sind. Die AESI werden aus Transparenzgründen ergänzend in Anhang 4-G.3 dargestellt.

Erhebung

UE wurden kontinuierlich während der randomisierten Phase einschließlich der Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen nach Beendigung der Einnahme von Selumetinib bzw. Placebo erhoben [10]. Zudem wurden UE auch telefonisch zu den Zyklen 3, 5, 7, 9 und 11 (jeweils an Tag 28) erfasst.

Auswertung

Für den Endpunkt „UE“ werden folgende Auswertungen auf Basis des Randomised Period SAF (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3) dargestellt:

- Binäre Analyse
 - Patienten mit dem jeweiligem UE

Für weitere Informationen zur Operationalisierung und zu den statistischen Auswertungen sei auf Abschnitte 4.2.5.2.2.4 und 4.2.5.2.3 verwiesen.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-75: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
KOMET	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **KOMET** wird auf Studienebene als niedrig bewertet. Während der randomisierten Phase erfolgte die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo doppelblind. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT“ wurde in allen Analysen im Randomised Period SAF ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3), das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT“ insgesamt als niedrig bewertet.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT“ (Randomised Period SAF) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC		Placebo/BSC		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Jegliche UE nach SOC/PT							
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	71	53 (74,65)	74	32 (43,24)	1,73 [1,29; 2,32]; < 0,001	3,86 [1,91; 7,82]	0,31 [0,16; 0,47]
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Diarrhoe	71	30 (42,25)	74	9 (12,16)	3,47 [1,78; 6,79]; < 0,001	5,28 [2,28; 12,26]	0,30 [0,16; 0,44]
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Erbrechen	71	18 (25,35)	74	6 (8,11)	3,13 [1,32; 7,42]; 0,007	3,85 [1,43; 10,37]	0,17 [0,05; 0,29]
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Appetit vermindert	71	1 (1,41)	74	8 (10,81)	0,13 [0,02; 1,02]; 0,034	0,12 [0,01; 0,97]	-0,09 [-0,17; -0,02]
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	71	64 (90,14)	74	26 (35,14)	2,57 [1,86; 3,53]; < 0,001	16,88 [6,76; 42,13]	0,55 [0,42; 0,68]
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Dermatitis akneiform	71	42 (59,15)	74	8 (10,81)	5,47 [2,77; 10,83]; < 0,001	11,95 [4,99; 28,61]	0,48 [0,35; 0,62]
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Trockene Haut	71	13 (18,31)	74	4 (5,41)	3,39 [1,16; 9,90]; 0,020	3,92 [1,21; 12,68]	0,13 [0,03; 0,23]

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC		Placebo/BSC		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Ausschlag	71	11 (15,49)	74	3 (4,05)	3,82 [1,11; 13,13]; 0,025	4,34 [1,16; 16,28]	0,11 [0,02; 0,21]
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	71	36 (50,70)	74	21 (28,38)	1,79 [1,16; 2,74]; 0,007	2,60 [1,31; 5,16]	0,22 [0,07; 0,38]
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Ödem peripher	71	11 (15,49)	74	1 (1,35)	11,46 [1,52; 86,52]; 0,002	13,38 [1,68; 106,64]	0,14 [0,05; 0,23]
SOC: Untersuchungen	71	44 (61,97)	74	21 (28,38)	2,18 [1,46; 3,27]; < 0,001	4,11 [2,05; 8,25]	0,34 [0,18; 0,49]
SOC: Untersuchungen PT: Aspartataminotransferase erhöht	71	13 (18,31)	74	4 (5,41)	3,39 [1,16; 9,90]; 0,020	3,92 [1,21; 12,68]	0,13 [0,03; 0,23]
SOC: Untersuchungen PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	71	32 (45,07)	74	4 (5,41)	8,34 [3,11; 22,37]; < 0,001	14,36 [4,73; 43,60]	0,40 [0,27; 0,52]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT							
SOC: Untersuchungen	71	10 (14,08)	74	1 (1,35)	10,42 [1,37; 79,33]; 0,004	11,97 [1,49; 96,13]	0,13 [0,04; 0,21]
SUE nach SOC/PT							
Schwellenwert für die Darstellung gemäß Dossievorlage nicht erreicht.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC		Placebo/BSC		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
N: Anzahl der Patienten im Randomised Period SAF Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3							

Hinsichtlich UE nach SOC/PT ergaben sich die in Tabelle 4-76 dargestellten statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (außer „SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Appetit vermindert“). Dabei handelt es sich im Wesentlichen um Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (wie bspw. Diarrhö), um SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (wie bspw. PT: Dermatitis akneiform) und um SOC: Untersuchungen (wie bspw. PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht). Bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT war ausschließlich SOC: Untersuchungen statistisch signifikant zuungunsten von Selumetinib/BSC. Dieses UE trat nur bei wenigen Patienten auf.

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 [97].

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 [42].

In der Gesamtsicht 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 existieren [98, 99]. 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.

Insgesamt stellen die UE nach SOC/PT den Nutzen hinsichtlich Reduktion des Tumorzells, Verbesserung des Ansprechens und hinsichtlich der Schmerzlinderung nicht in Frage.

Nachdem die Darstellung der AESI auf einzelnen bzw. mehreren PTs basiert, erfolgt – neben der Darstellung der Gesamtraten UE – primär die Darstellung der in der Studie aufgetretenen SOC/PT. Dies folgt den Vorgaben der vom G-BA beschlossenen, aber noch nicht in Kraft getretenen neuen Vorlage [83], nach der AESI nicht mehr darzustellen sind. Aus Transparenzgründen werden die Ergebnisse zu AESI ergänzend in Anhang 4-G.3 dargestellt (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2.5.2.2.4). Zur Darstellung aller SOC/PTs, unabhängig von der statistischen Signifikanz, sei auf Anhang 4-G.2 verwiesen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.²¹

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.2.1 Matrix der durchgeführten SubgruppenanalysenTabelle 4-77: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie **KOMET** – RCT

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
Mortalität									
Gesamtmortalität	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Morbidität									
Volumenänderung der Zielläsion									
Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Zyklus 12, Tag 28	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Über die randomisierte Phase	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Zyklus 12, Tag 28	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Über die randomisierte Phase	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Patienten mit einer Verringerung der Zielläsion um ≥ 20 % zu Zyklus 12, Tag 28	○	○	○	n.d. ^a	○	n.d. ^b	n.d. ^b	○	n.d. ^b
Ansprechen									
Objektive Ansprechrates (ORR) – Zyklus 16, Tag 28	●	●	●	●	(●) n.d. ^b	(●) n.d. ^b	(●) n.d. ^b	○	(○) n.d. ^b
Schmerz anhand PAINS-pNF									
PAINS-pNF – chronischer Schmerz									
Verbesserung – Hauptanalyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung – Sensitivitätsanalyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung – Hauptanalyse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	○	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Verschlechterung – Sensitivitätsanalyse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
PAINS-pNF – Schmerzspitze									
Verbesserung – Hauptanalyse bzw. Sensitivitätsanalyse ^c	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung – Hauptanalyse bzw. Sensitivitätsanalyse ^c	○	n.d. ^b	○	○	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	○	n.d. ^b
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen									
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Hauptanalyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Sensitivitätsanalyse I	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Sensitivitätsanalyse II	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schmerz anhand PGIC									
Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – chronischer Schmerz									
Verbesserung – Hauptanalyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung – Hauptanalyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
Verbesserung – Sensitivitätsanalyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung – Sensitivitätsanalyse	n.d. ^b	○	○	○	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	○	n.d. ^b
Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Schmerzspitze									
Verbesserung –Hauptanalyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung – Hauptanalyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung – Sensitivitätsanalyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung – Sensitivitätsanalyse	○	○	○	○	○	n.d. ^b	n.d. ^b	○	○
Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – chronischer Schmerz									
Verbesserung –Hauptanalyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung – Hauptanalyse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	○	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	○	n.d. ^b
Verbesserung – Sensitivitätsanalyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung – Sensitivitätsanalyse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Schmerzspitze									
Verbesserung –Hauptanalyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung – Hauptanalyse	n.d. ^b	○	n.d. ^b	○	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	○	n.d. ^b
Verbesserung – Sensitivitätsanalyse	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung – Sensitivitätsanalyse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schmerz anhand PGIS									
Schmerz anhand PGIS – chronischer Schmerz									
Verbesserung	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schmerz anhand PGIS – Schmerzspitze									
Verbesserung	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung	○	○	○	○	○	n.d. ^b	○	○	○
Schmerz anhand der Schmerzmedikation									
PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
Anstieg um $\geq 0,5$ Punkte	☐	☐	☐	☐	☐	☐	n.d. ^b	☐	☐
Abnahme um ≥ 1 Punkt	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Anstieg um ≥ 1 Punkt	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes									
Abnahme (Schmerz gesamt)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Anstieg (Schmerz gesamt)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Abnahme aufgrund von PN Schmerz	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Anstieg aufgrund von PN Schmerz	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF									
Verbesserung	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Verschlechterung	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS									
Verbesserung	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Verschlechterung	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
Verbesserung	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	○	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL									
Verbesserung	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL									
Verbesserung	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Verschlechterung	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sicherheit									
UE									
Jegliche UE	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwerwiegende UE	○	○	○	○	○	○	n.d. ^b	○	○
Dauerhafter Therapieabbruch aufgrund von UE	○	n.d. ^b	○	○	n.d. ^b	n.d. ^b	○	○	n.d. ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
UE nach SOC/PT									
Jegliche UE nach SOC/PT									
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Diarrhoe	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Erbrechen	○	○	○	○	○	n.d. ^b	n.d. ^b	○	○
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Appetit vermindert	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Dermatitis akneiform	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Trockene Haut	n.d. ^b	○	n.d. ^b	○	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	○	n.d. ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Ausschlag	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	○	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Ödem peripher	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	○	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
SOC: Untersuchungen	○	○	○	○	○	○	○	○	○
SOC: Untersuchungen PT: Aspartataminotransferase erhöht	○	○	n.d. ^b	○	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
SOC: Untersuchungen PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT									
SOC: Untersuchungen	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Mit als „A priori geplante Subgruppenanalyse“ wurden diejenigen Subgruppenanalysen gekennzeichnet, welche für entsprechende Endpunkt-Analysen im SAP angegeben sind [11]. Subgruppenanalysen für posthoc durchgeführte Endpunkt-Analysen wurden entsprechend als „posthoc“ gekennzeichnet. a: Nicht durchgeführt, da nicht in mindestens zwei Subgruppen mehr als zehn Patienten waren. b: Nicht durchgeführt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. 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									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-78 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

4.3.1.3.2.2 Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen

Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Studie **KOMET** – RCT

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
Mortalität									
Gesamtmortalität	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Morbidität									
Volumenänderung der Zielläsion									
Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Zyklus 12, Tag 28	0,933	0,342	0,525	0,745	0,455	0,132	0,000	0,586	0,059
Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Über die randomisierte Phase	0,626	0,214	0,142	0,239	0,606	0,0501	0,000	0,653	0,167
Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Zyklus 12, Tag 28	0,623	0,208	0,011	0,132	0,040	0,203	0,873	0,738	0,035

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Über die randomisierte Phase	0,461	0,020	0,000	0,254	0,005	0,011	0,688	0,343	0,002
Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion	0,635	0,163	0,030	0,275	0,141	0,196	0,485	0,930	0,108
Patienten mit einer Verringerung der Zielläsion um $\geq 20\%$ zu Zyklus 12, Tag 28	1,000	0,615	0,894	n.d. ^a	1,000	n.d. ^b	n.d. ^b	1,000	n.d. ^b
Ansprechen									
Objektive Ansprechrate (ORR) – Zyklus 16, Tag 28	1,000	0,361	0,673	1,000	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	0,232	n.d. ^b
Schmerz anhand PAINS-pNF									
PAINS-pNF – chronischer Schmerz									
Verbesserung – Hauptanalyse	0,578	0,369	0,486	0,302	0,808	0,053	0,168	0,244	0,635
Verbesserung – Sensitivitätsanalyse	0,181	0,176	0,800	0,719	0,449	0,208	0,271	0,985	0,733
Verschlechterung – Hauptanalyse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	1,000	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
Verschlechterung – Sensitivitätsanalyse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
PAINS-pNF – Schmerzspitze									
Verbesserung – Hauptanalyse bzw. Sensitivitätsanalyse ^c	0,710	0,103	0,916	0,986	0,911	0,024	0,575	0,962	0,949
Verschlechterung – Hauptanalyse bzw. Sensitivitätsanalyse ^c	0,502	n.d. ^b	0,498	0,453	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	0,075	n.d. ^b
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen									
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Hauptanalyse	0,249	0,180	0,761	0,895	0,540	0,162	0,158	0,985	0,684
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Sensitivitätsanalyse I	0,336	0,165	0,784	0,754	0,430	0,183	0,100	0,986	0,733
Schmerzlinderung chronischer Schmerzen – Sensitivitätsanalyse II	0,229	0,156	0,777	0,910	0,554	0,162	0,208	0,985	0,649
Schmerz anhand PGIC									
Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – chronischer Schmerz									
Verbesserung – Hauptanalyse	0,526	0,334	0,373	0,250	0,045	0,734	0,329	0,476	0,149

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
Verschlechterung – Hauptanalyse	0,366	0,395	0,990	0,554	0,638	0,498	0,113	0,712	0,934
Verbesserung – Sensitivitätsanalyse	0,916	0,062	0,360	0,477	0,788	0,406	0,100	0,655	0,492
Verschlechterung – Sensitivitätsanalyse	n.d. ^b	0,294	0,817	0,995	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	0,994	n.d. ^b
Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Schmerzspitze									
Verbesserung – Hauptanalyse	0,414	0,754	0,628	0,835	0,359	0,719	0,380	0,391	0,272
Verschlechterung – Hauptanalyse	0,721	0,431	0,954	0,458	0,634	0,353	0,166	0,213	0,949
Verbesserung – Sensitivitätsanalyse	0,241	0,134	0,717	0,929	0,984	0,311	0,198	0,926	0,492
Verschlechterung – Sensitivitätsanalyse	0,451	0,293	0,822	0,996	0,936	n.d. ^b	n.d. ^b	0,994	0,846
Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – chronischer Schmerz									
Verbesserung – Hauptanalyse	0,947	0,248	0,849	0,117	0,252	0,996	0,402	0,471	0,995
Verschlechterung – Hauptanalyse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	1,000	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	1,000	n.d. ^b
Verbesserung – Sensitivitätsanalyse	0,475	0,106	0,927	0,199	0,400	0,961	0,555	0,760	0,788

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
Verschlechterung – Sensitivitätsanalyse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Schmerzspitze									
Verbesserung – Hauptanalyse	0,253	0,032	0,926	0,333	0,493	0,423	0,730	0,723	0,913
Verschlechterung – Hauptanalyse	n.d. ^b	1,000	n.d. ^b	1,000	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.c. ^d	n.d. ^b
Verbesserung – Sensitivitätsanalyse	0,343	0,059	0,759	0,320	0,562	0,222	0,875	0,879	0,997
Verschlechterung – Sensitivitätsanalyse	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schmerz anhand PGIS									
Schmerz anhand PGIS – chronischer Schmerz									
Verbesserung	0,600	0,608	0,715	0,572	0,291	0,173	0,210	0,811	0,792
Verschlechterung	0,947	0,011	0,797	0,576	0,362	0,901	0,333	0,500	0,879
Schmerz anhand PGIS – Schmerzspitze									
Verbesserung	0,753	0,619	0,661	0,644	0,996	0,236	0,593	0,845	0,970
Verschlechterung	0,764	0,324	0,862	0,988	0,831	n.d. ^b	0,993	0,204	1,000
Schmerz anhand der Schmerzmedikation									
PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
Anstieg um $\geq 0,5$ Punkte	0,581	0,306	0,968	0,991	1,000	0,466	n.d. ^b	0,991	0,997
Abnahme um ≥ 1 Punkt	0,543	0,046	0,891	0,632	0,625	0,843	0,205	0,822	0,988
Anstieg um ≥ 1 Punkt	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes									
Abnahme (Schmerz gesamt)	0,176	0,633	1,000	0,200	0,715	0,710	0,260	0,185	0,727
Anstieg (Schmerz gesamt)	0,046	0,191	0,235	0,723	0,904	0,622	0,914	0,943	0,834
Abnahme aufgrund von PN Schmerz	0,116	0,322	1,000	0,074	0,517	0,908	0,187	0,221	0,611
Anstieg aufgrund von PN Schmerz	0,073	0,491	0,236	0,765	0,925	0,953	0,260	0,956	0,969
Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF									
Verbesserung	0,450	0,821	0,248	0,366	0,228	0,023	0,691	0,256	0,150
Verschlechterung	0,752	0,573	0,947	0,785	0,832	0,707	0,527	0,291	0,221
Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS									
Verbesserung	0,055	0,637	0,153	0,288	0,343	0,122	0,061	0,929	0,356
Verschlechterung	0,117	0,837	0,838	0,330	0,848	0,820	0,256	0,298	0,230
Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS									
Verbesserung	0,671	0,047	0,914	0,455	0,433	0,627	0,734	0,496	0,597

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
Verschlechterung	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	1,000	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität									
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL									
Verbesserung	0,442	0,023	0,869	0,747	0,113	0,493	0,132	0,594	0,038
Verschlechterung	0,208	0,199	0,998	0,856	0,506	0,176	0,652	0,802	0,829
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL									
Verbesserung	0,603	0,570	0,851	0,528	0,965	0,658	0,285	0,072	0,930
Verschlechterung	0,928	0,408	0,391	0,956	0,321	0,390	0,497	0,068	0,287
Sicherheit									
UE									
Jegliche UE	0,260	0,600	n.c. ^d	n.c. ^d	0,240	0,220	0,325	0,114	0,734
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	0,931	0,201	0,625	0,223	0,548	0,240	0,047	0,062	0,757
Schwerwiegende UE	0,249	0,752	0,957	n.c. ^d	0,737	0,656	n.d. ^b	0,617	0,171
Dauerhafter Therapieabbruch aufgrund von UE	0,747	n.d. ^b	0,876	n.c. ^d	n.d. ^b	n.d. ^b	0,940	1,000	n.d. ^b
UE nach SOC/PT									
Jegliche UE nach SOC/PT									

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0,253	0,903	0,352	0,622	0,377	0,584	0,602	0,883	0,205
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Diarrhoe	0,198	0,909	0,986	1,000	0,680	0,709	0,347	0,349	0,229
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts PT: Erbrechen	1,000	0,621	1,000	1,000	1,000	n.d. ^b	n.d. ^b	0,950	1,000
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Appetit vermindert	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,709	0,279	0,741	0,262	0,273	0,351	0,433	0,531	0,488
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Dermatitis akneiform	0,369	0,079	0,520	1,000	0,837	0,908	0,568	0,996	0,823
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Trockene Haut	n.d. ^b	1,000	n.d. ^b	1,000	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	0,898	n.d. ^b
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes PT: Ausschlag	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	1,000	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,931	0,163	0,492	0,905	0,296	0,977	0,201	0,439	0,346
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort PT: Ödem peripher	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	1,000	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
SOC: Untersuchungen	0,506	0,965	0,135	0,396	0,197	0,203	0,393	0,072	0,330
SOC: Untersuchungen PT: Aspartataminotransferase erhöht	1,000	1,000	n.d. ^b	n.c. ^d	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b
SOC: Untersuchungen PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	0,306	1,000	0,340	0,056	0,645	1,000	0,272	0,719	0,732
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT									
SOC: Untersuchungen	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b	n.d. ^b

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Ethnie	Geographische Region	Lokalisation der Zielläsion	Volumen der Zielläsion zu Baseline	Durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline	Geographische Region (Stratifikation)
n.c.: Subgruppenanalyse nicht berechenbar; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt. Weitere Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Nicht durchgeführt, da nicht in mindestens zwei Subgruppen mehr als zehn Patienten waren. b: Nicht durchgeführt, da in keiner der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind. 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: Der p-Wert war nicht berechenbar, da Ereignisse nur in einer Subgruppe auftraten oder das RR nicht berechenbar war.									

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

4.3.1.3.2.3 Subgruppenergebnisse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm

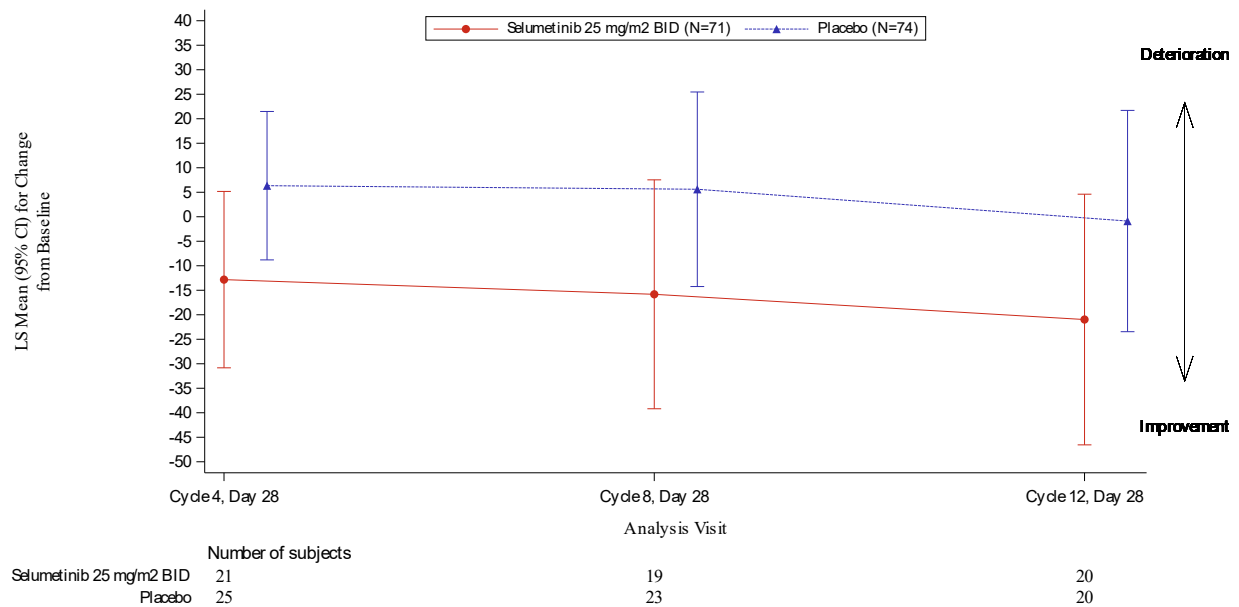
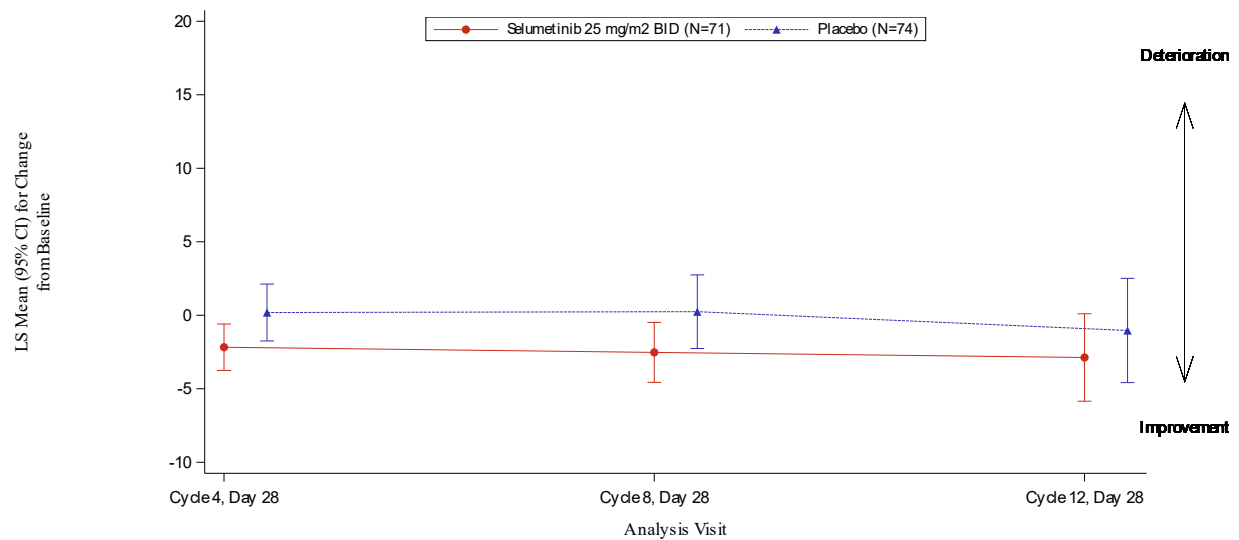
Nachfolgend werden alle Subgruppenergebnisse mit statistisch signifikantem Interaktionsterm dargestellt. Für die Ergebnisse aller Subgruppenanalysen sei auf Anhang 4-H verwiesen.

Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml) (FAS) – Zyklus 12, Tag 28					
Gesamt	51 (71,83)	-67,01 (14,99)	53 (71,62)	8,54 (14,20)	-75,55 [-112,94; -38,16]; < 0,001 -0,71 [-1,11; -0,31]
Volumen der Zielläsion zu Baseline					
0 bis < 54	21 (29,58)	-2,87 (1,45)	13 (17,57)	-1,03 (1,73)	-1,84 [-5,65; 1,97]; 0,331
54 bis < 333	20 (28,17)	-20,97 (12,57)	20 (27,03)	-0,88 (11,10)	-20,10 [-46,72; 6,52]; 0,134
≥ 333	10 (14,08)	-198,98 (54,45)	20 (27,03)	-9,46 (37,48)	-189,52 [-312,67; -66,36]; 0,004 -1,09 [-1,94; -0,24]
Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml) (FAS) – Über die randomisierte Phase					
Gesamt	65 (91,55)	-50,15 (9,64)	71 (95,95)	8,98 (9,06)	-59,13 [-82,48; -35,77]; < 0,001 -0,76 [-1,12; -0,41]
Volumen der Zielläsion zu Baseline					
0 bis < 54	27 (38,03)	-2,49 (0,60)	17 (22,97)	-0,17 (0,73)	-2,32 [-3,80; -0,83]; 0,003 -0,74 [-1,39; -0,10]

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert SMD (Hedges`g) [95 %-KI]
54 bis < 333	22 (30,99)	-16,53 (6,17)	25 (33,78)	3,62 (5,30)	-20,14 [-32,49; -7,80]; 0,002 -0,72 [-1,32; -0,11]
≥ 333	16 (22,54)	-175,29 (30,48)	29 (39,19)	-6,86 (22,42)	-168,43 [-242,38; -94,48]; < 0,001 -1,37 [-2,06; -0,67]
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten mit verfügbarem Ergebnis. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					

Die zugehörigen Abbildungen sind nachfolgend dargestellt (siehe Abbildung 4-49).



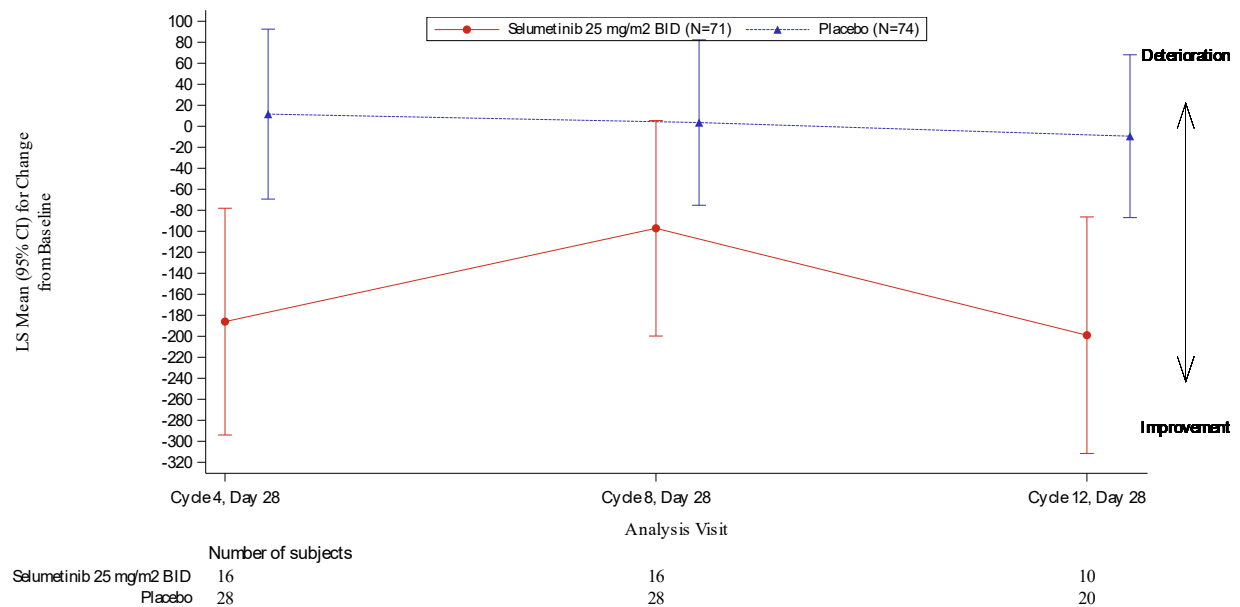


Abbildung 4-49: „Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml) – Subgruppenanalyse Volumen der Zielläsion zu Baseline (Darstellung von oben nach unten: 0 bis < 54; 54 bis < 333; ≥ 333)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert SMD (Hedges'g) [95 %-KI]
Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%) (FAS) – Zyklus 12, Tag 28					
Gesamt	51 (71,83)	-11,44 (2,86)	53 (71,62)	-0,74 (2,71)	-10,69 [-17,84; -3,55]; 0,004 -0,53 [-0,92; -0,13]
Abstammung^a					
Asiatisch	18 (25,35)	-23,53 (5,35)	21 (28,38)	1,83 (4,88)	-25,37 [-34,55; -16,19]; < 0,001 -1,10 [-1,80; -0,40]
Weiß	24 (33,80)	-0,90 (5,00)	27 (36,49)	-0,09 (4,25)	-0,80 [-13,15; 11,54]; 0,896
Andere	4 (5,63)	-54,93 (12,51)	4 (5,41)	-89,46 (18,46)	34,52 [4,67; 64,37]; 0,035 0,95 [-0,90; 2,81]
Geographische Region					
Nordamerika	5 (7,04)	-9,73 (8,60)	5 (6,76)	4,75 (8,89)	-14,47 [-45,01; 16,07]; 0,290
Europa	19 (26,76)	-2,16 (6,27)	17 (22,97)	-3,28 (6,14)	1,12 [-16,01; 18,26]; 0,895

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert SMD (Hedges`g) [95 %-KI]
Asien	16 (22,54)	-21,53 (3,60)	19 (25,68)	1,92 (3,28)	-23,45 [-32,65; -14,25]; < 0,001 -1,60 [-2,39; -0,80]
Rest der Welt	11 (15,49)	-3,62 (4,30)	12 (16,22)	5,96 (4,16)	-9,58 [-20,17; 1,01]; 0,073
Geographische Region (Stratifikation)					
China	10 (14,08)	-18,34 (4,70)	11 (14,86)	3,81 (4,59)	-22,14 [-34,40; -9,89]; 0,001 -1,41 [-2,44; -0,38]
Japan	6 (8,45)	-23,55 (5,12)	8 (10,81)	0,67 (4,73)	-24,22 [-39,14; -9,30]; 0,005 -1,74 [-3,14; -0,34]
Europa ^b	22 (30,99)	-2,23 (5,64)	20 (27,03)	-2,61 (5,48)	0,38 [-14,43; 15,19]; 0,959
Rest der Welt ^c	13 (18,31)	-9,65 (3,53)	14 (18,92)	3,44 (3,46)	-13,09 [-23,26; -2,91]; 0,014 -0,99 [-1,83; -0,15]
Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%) (FAS) – Über die randomisierte Phase					
Gesamt	65 (91,55)	-10,27 (1,27)	71 (95,95)	0,88 (1,19)	-11,16 [-14,23; -8,08]; < 0,001 -1,09 [-1,46; -0,73]

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert SMD (Hedges`g) [95 %-KI]
Geschlecht					
Männlich	31 (43,66)	-9,31 (2,01)	40 (54,05)	-2,31 (1,91)	-7,00 (-11,75; -2,25); 0,004 -0,59 [-1,08; -0,10]
Weiblich	34 (47,89)	-10,65 (1,58)	31 (41,89)	3,49 (1,45)	-14,14 (-18,11; -10,17); < 0,001 -1.61 [-2,18; -1,04]
Abstammung^a					
Asiatisch	20 (28,17)	-18,98 (2,65)	22 (29,73)	1,64 (2,42)	-20,62 [-25,08; -16,16]; < 0,001 -1,74 [-2,48; -1,01]
Weiß	35 (49,30)	-4,71 (1,89)	41 (55,41)	2,05 (1,66)	-6,76 [-11,40; -2,12]; 0,005 -0,61 [-1,08; -0,15]
Andere	4 (5,63)	-19,74 (6,27)	5 (6,76)	-29,76 (8,53)	10,01 [-3,80; 23,83]; 0,143
Geographische Region					
Nordamerika	9 (12,68)	-9,76 (3,25)	6 (8,11)	1,37 (3,39)	-11,13 [-20,45; -1,81]; 0,021 -1,14 [-2,37; 0,10]
Europa	25 (35,21)	-4,96 (2,50)	26 (35,14)	-0,04 (2,41)	-4,92 [-11,27; 1,44]; 0,128

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert SMD (Hedges`g) [95 %-KI]
Asien	17 (23,94)	-16,69 (1,87)	20 (27,03)	2,36 (1,70)	-19,05 [-23,69; -14,41]; < 0,001 -2,44 [-3,33; -1,55]
Rest der Welt	14 (19,72)	-3,23 (2,68)	19 (25,68)	7,30 (2,38)	-10,53 [-16,09; -4,98]; < 0,001 -1,00 [-1,77; -0,24]
Lokalisation der Zielläsion^b					
Extremitäten	11 (15,49)	-6,94 (6,68)	17 (22,97)	-1,09 (5,19)	-5,85 [-17,19; 5,49]; 0,306
Kopf/Hals	12 (16,90)	-12,67 (2,88)	12 (16,22)	1,11 (2,36)	-13,79 [-20,71; -6,87]; < 0,001 -1,46 [-2,42; -0,50]
Rumpf/Extremitäten	15 (21,13)	-12,63 (2,08)	11 (14,86)	8,91 (2,70)	-21,54 [-27,29; -15,79]; < 0,001 -2,47 [-3,57; -1,38]
Rumpf	27 (38,03)	-8,15 (1,59)	30 (40,54)	-1,00 (1,53)	-7,15 [-11,02; -3,29]; < 0,001 -0,85 [-1,40; -0,29]
Geographische Region (Stratifikation)					
China	11 (15,49)	-13,46 (2,54)	12 (16,22)	3,56 (2,46)	-17,02 [-23,43; -10,60]; < 0,001 -1,94 [-3,00; -0,87]

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert SMD (Hedges`g) [95 %-KI]
Japan	6 (8,45)	-19,85 (2,66)	8 (10,81)	1,20 (2,46)	-21,05 [-28,14; -13,96]; < 0,001 -2,91 [-4,65; -1,17]
Europa ^b	28 (39,44)	-4,41 (2,35)	29 (39,19)	0,15 (2,27)	-4,56 [-10,37; 1,25]; 0,123
Rest der Welt ^c	20 (28,17)	-9,78 (1,87)	22 (29,73)	3,05 (1,67)	-12,83 [-17,49; -8,17]; < 0,001 -1,55 [-2,27; -0,84]
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten mit verfügbarem Ergebnis. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Der Subgruppenfaktor „Schwarz oder Afroamerikanisch“ wurde aufgrund der Anzahl an Patienten von < 10 nicht in die Analyse aufgenommen. b: Der Subgruppenfaktor „Andere“ wurde aufgrund der Anzahl an Patienten von < 10 nicht in die Analyse aufgenommen. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					

Die zugehörigen Abbildungen sind nachfolgend dargestellt (siehe Abbildung 4-50, Abbildung 4-51, Abbildung 4-52, Abbildung 4-53 und Abbildung 4-54).

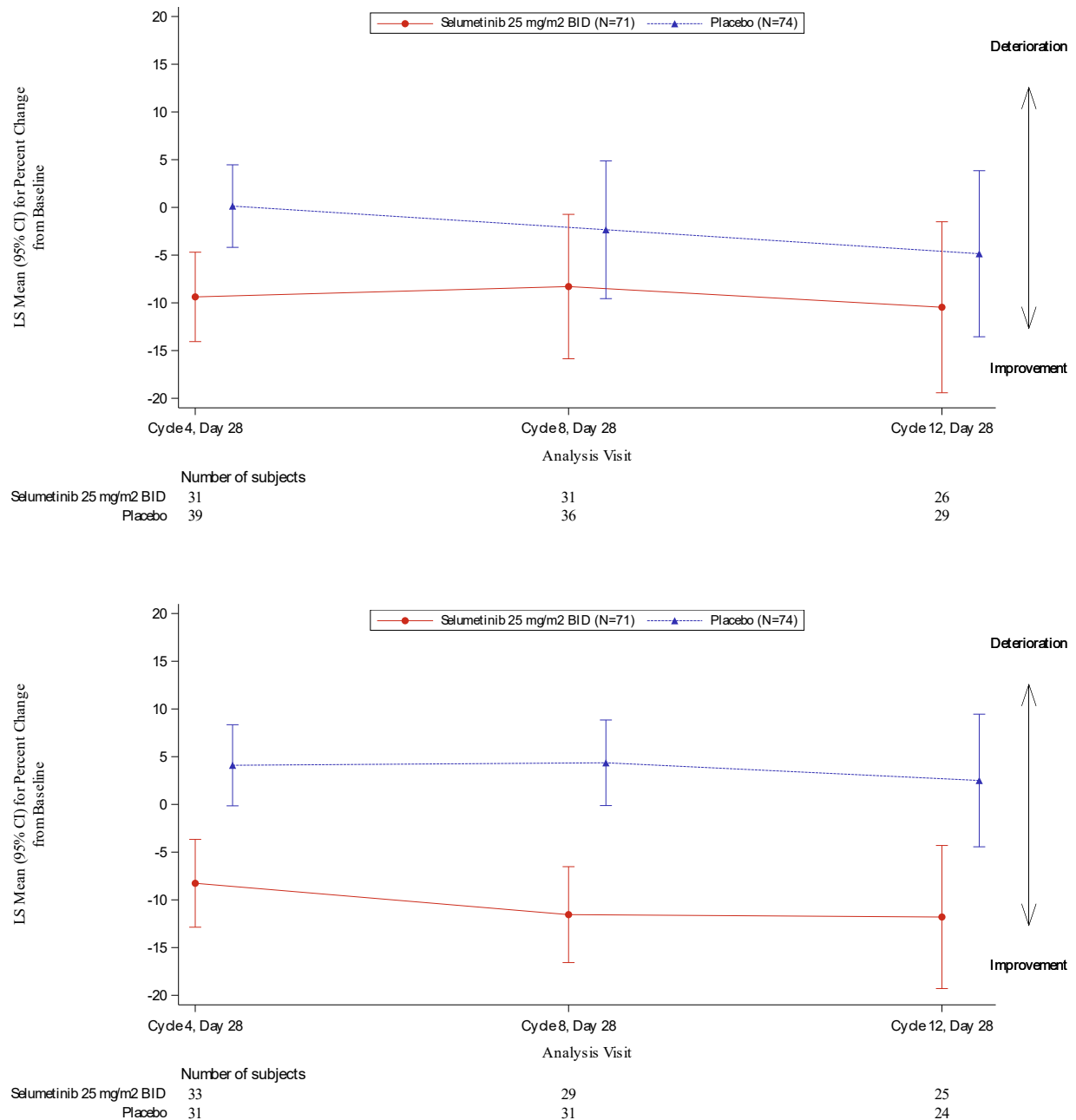
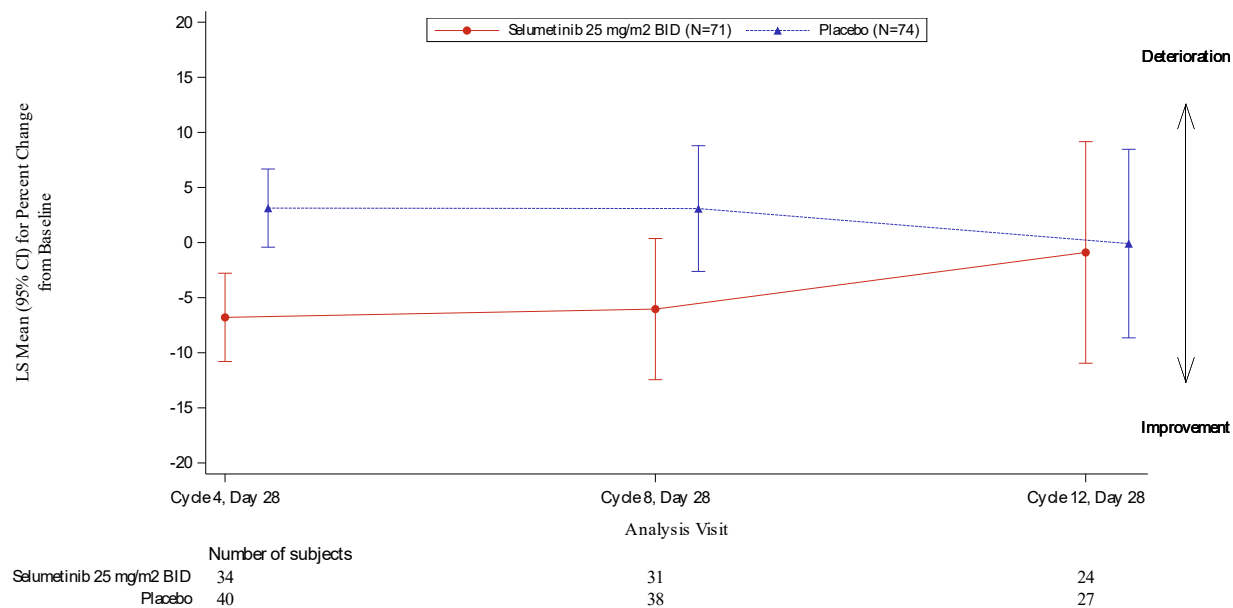
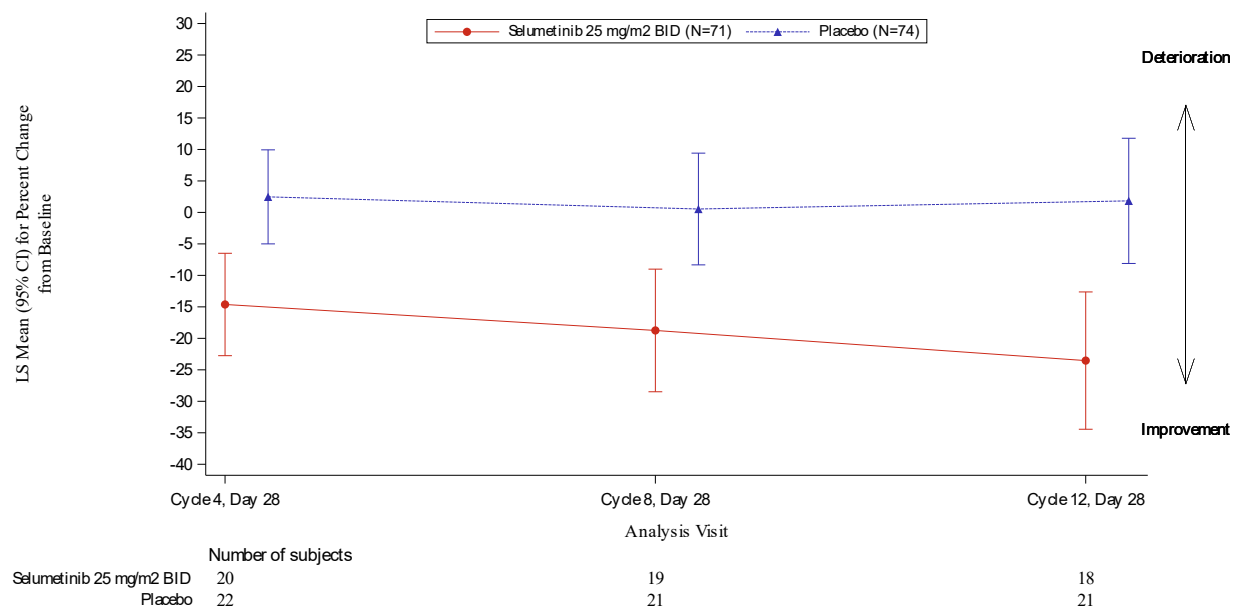


Abbildung 4-50: „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%)“ – Subgruppenanalyse Geschlecht (Darstellung von oben nach unten: Männlich; Weiblich)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**



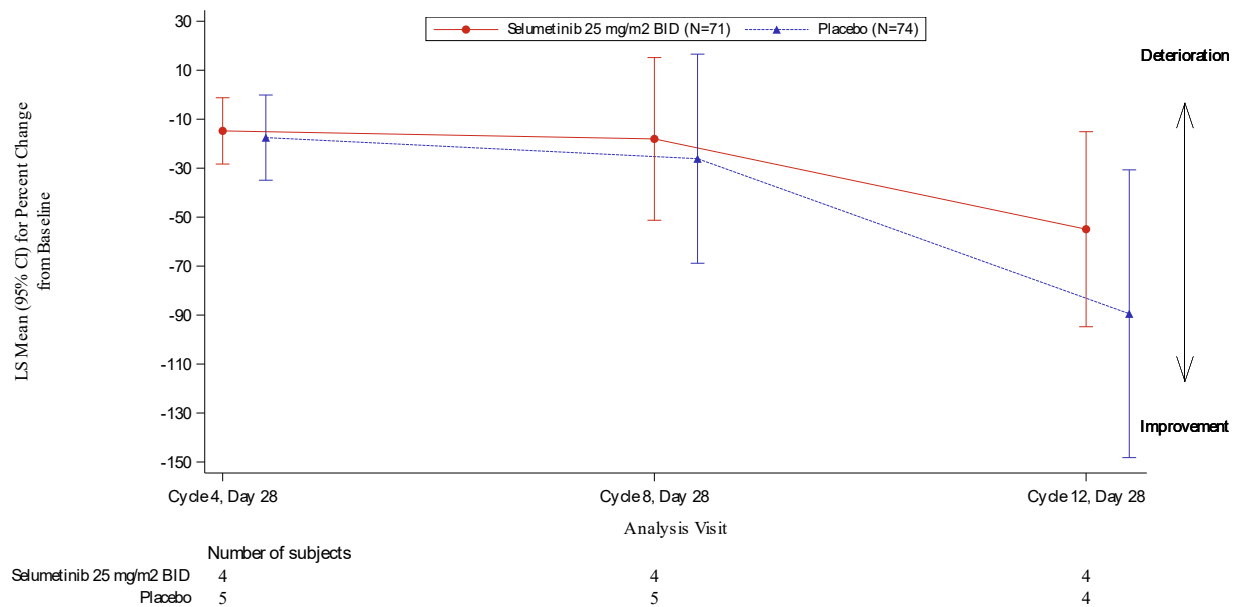
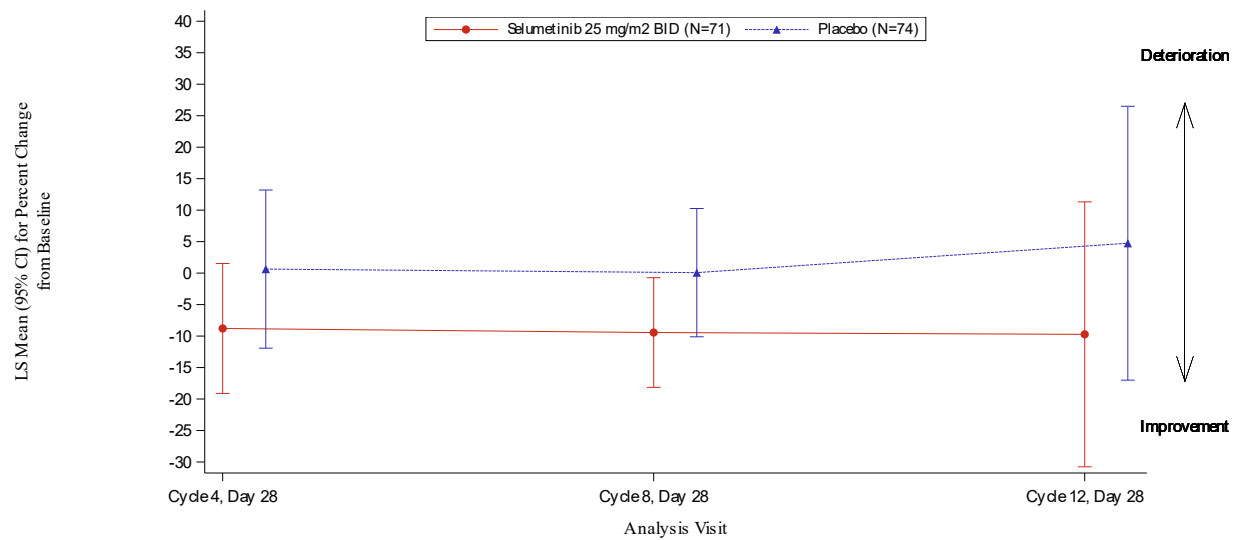


Abbildung 4-51: „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%) – Subgruppenanalyse Abstammung (Darstellung von oben nach unten: Asiatisch; Weiß; Andere)“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT



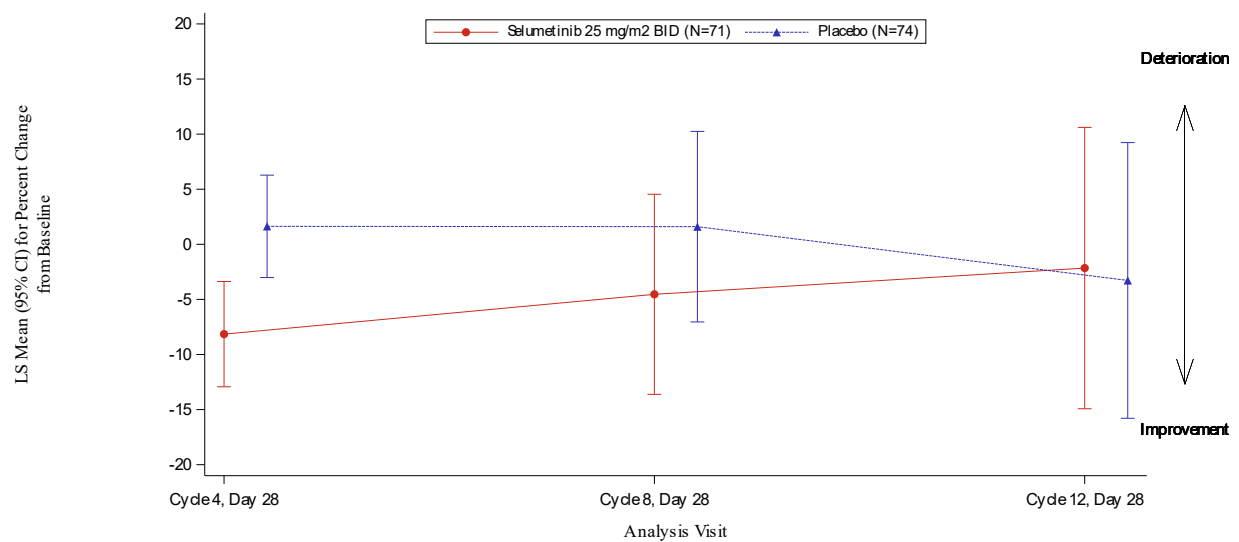
Salumetinib 25 mg/m2 BID	9
Placebo	6

8

6

5

5



Salumetinib 25 mg/m2 BID	25
Placebo	25

22

24

19

17

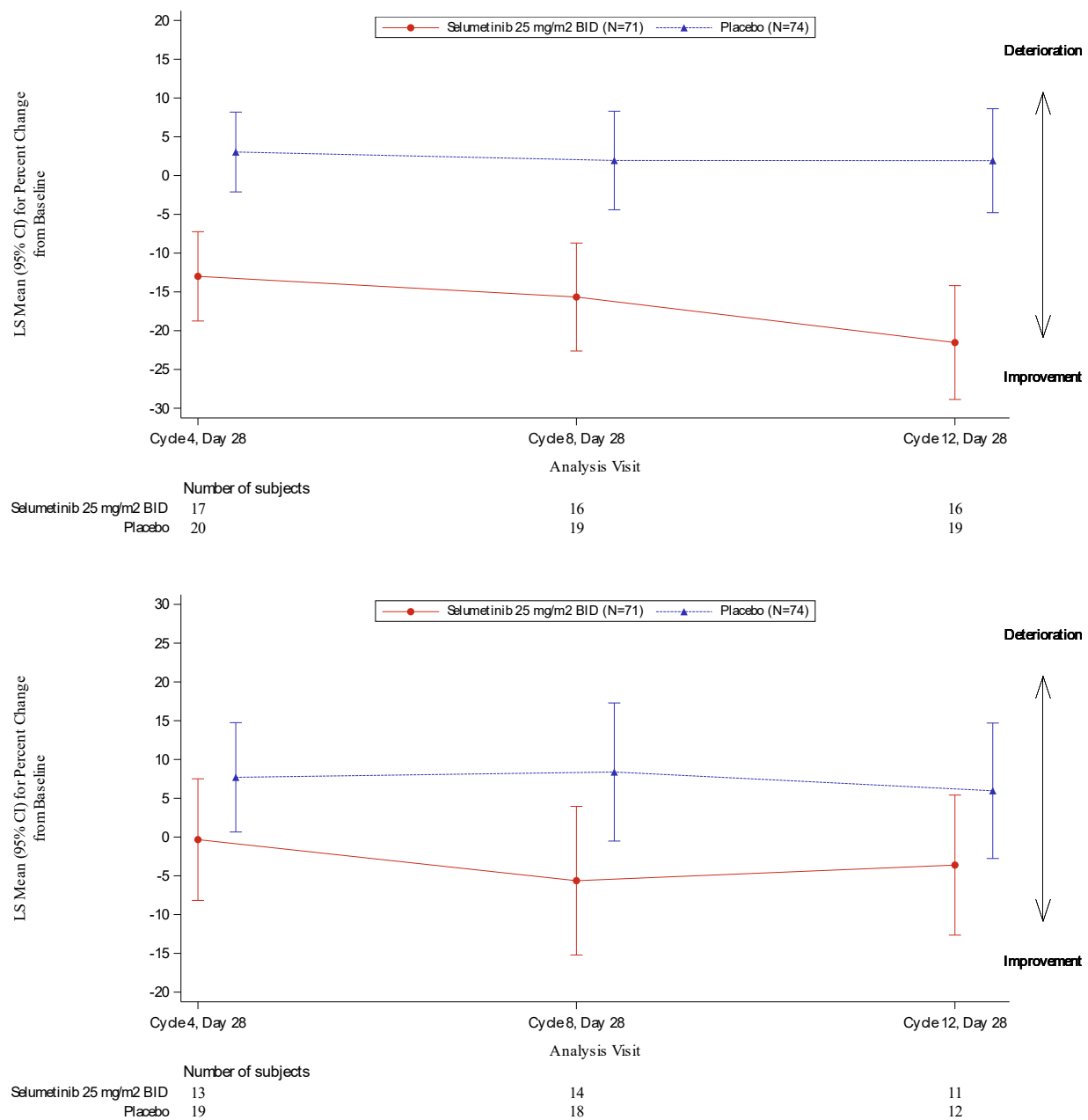
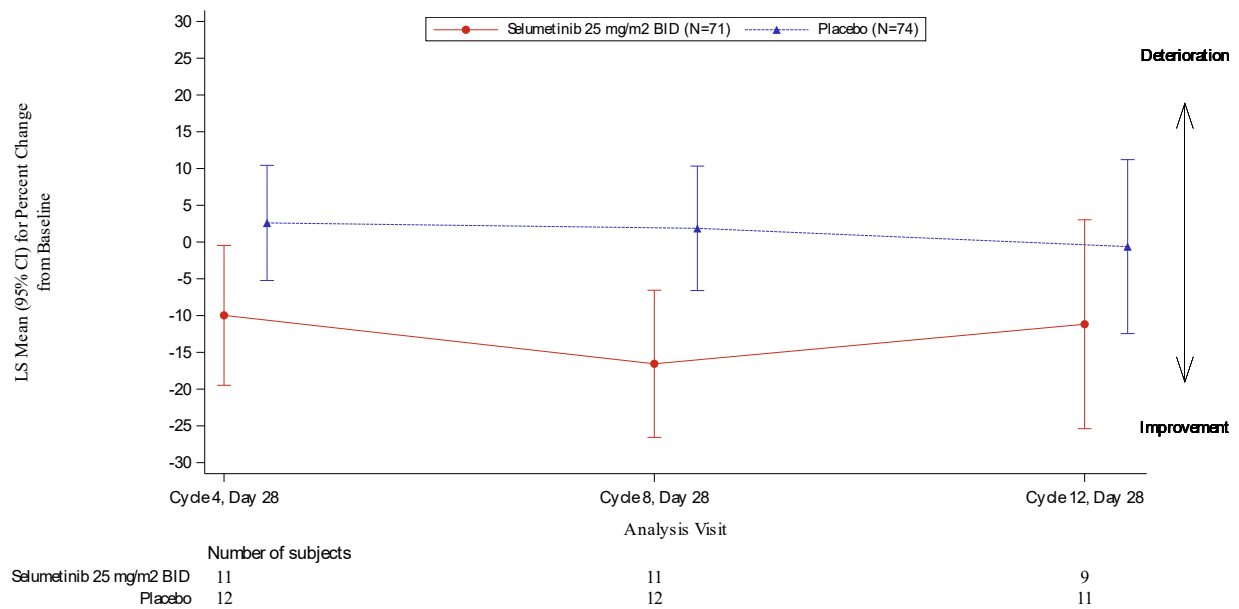
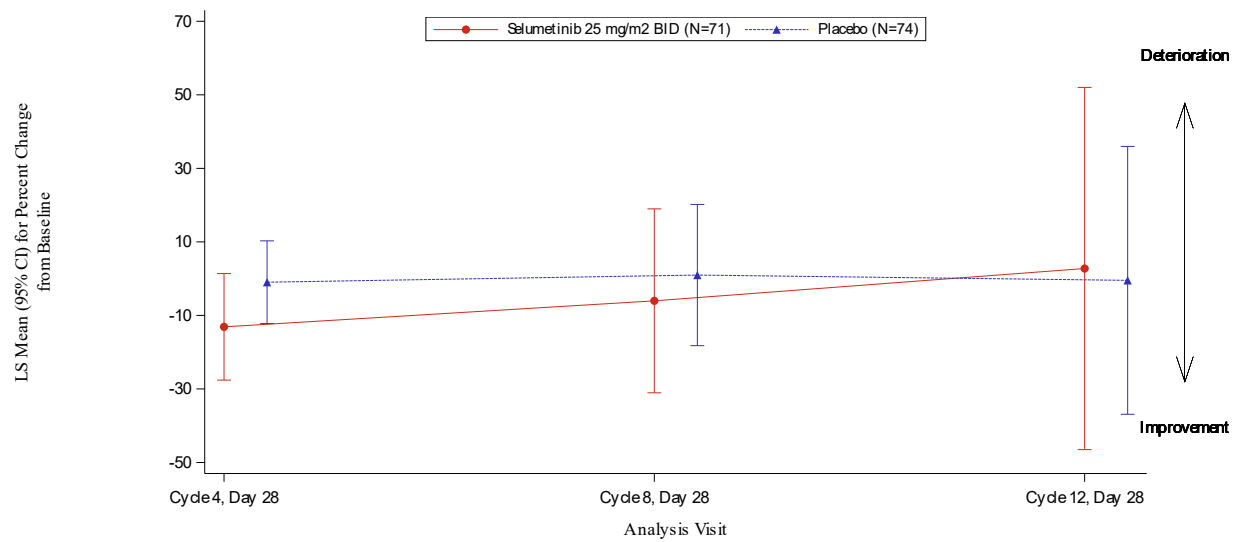


Abbildung 4-52: „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline – Subgruppenanalyse Geographische Region (Darstellung von oben nach unten: Nordamerika; Europa; Asien; Rest der Welt)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**



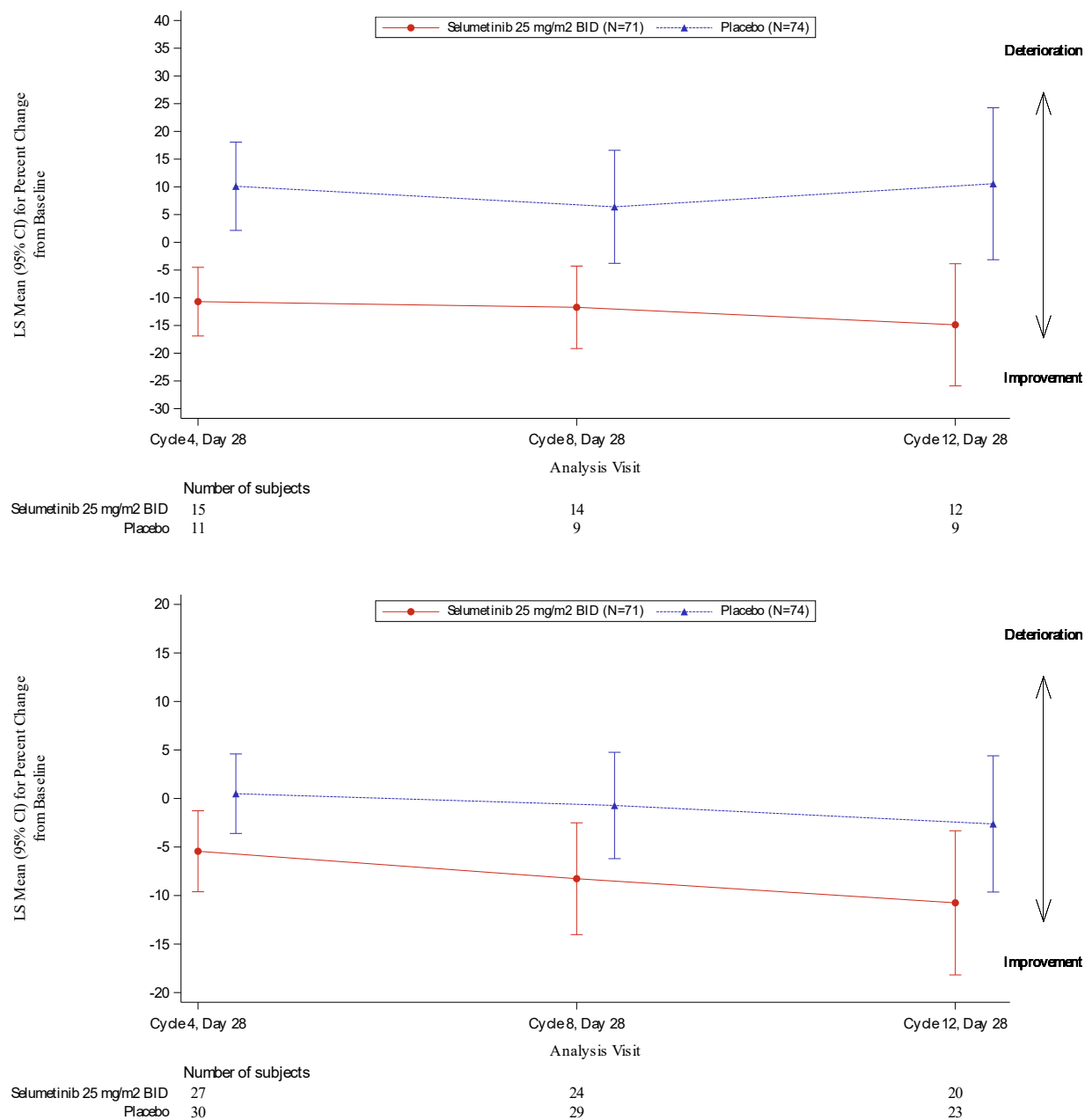
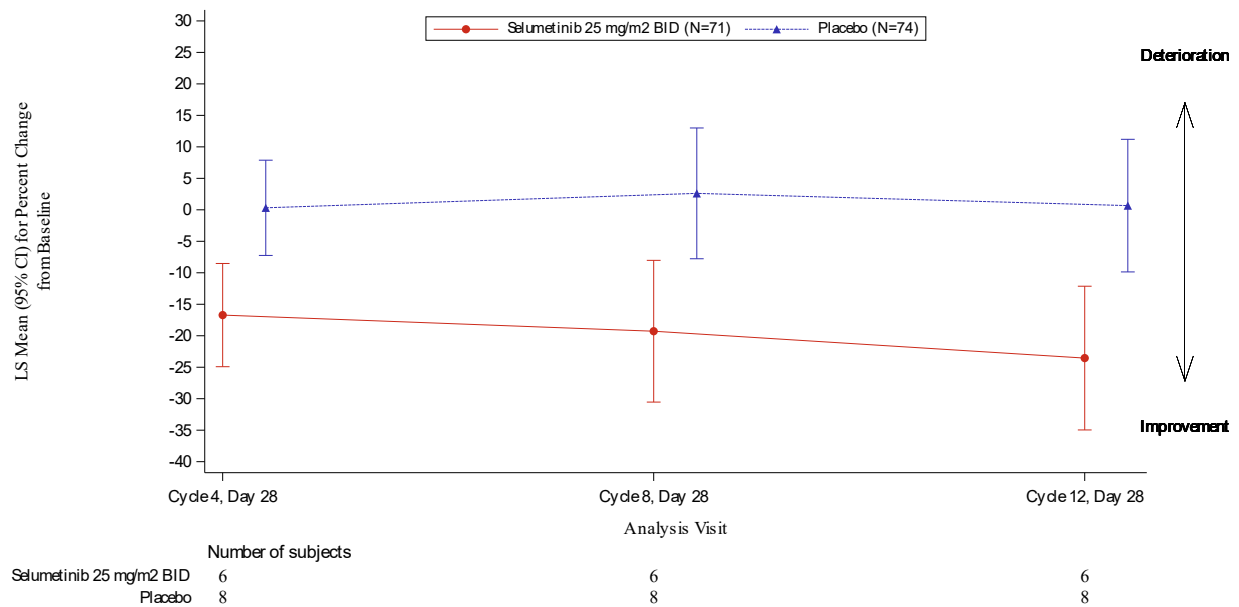
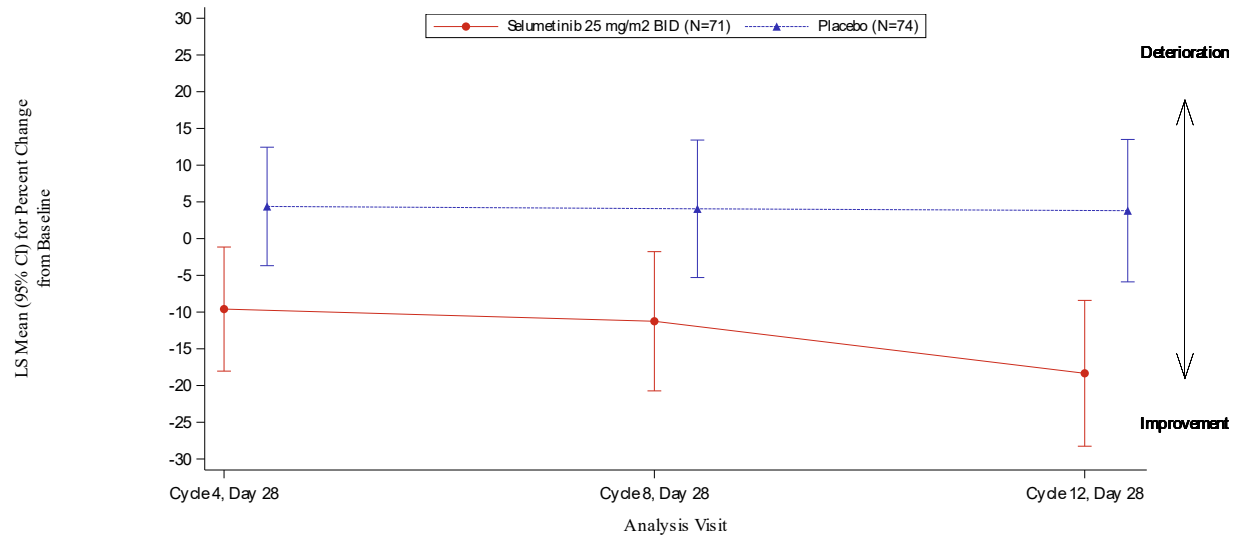


Abbildung 4-53: „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%) – Subgruppenanalyse Lokalisation der Zielläsion (Darstellung von oben nach unten: Extremitäten; Kopf/Hals; Rumpf/Extremitäten; Rumpf^F) (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**



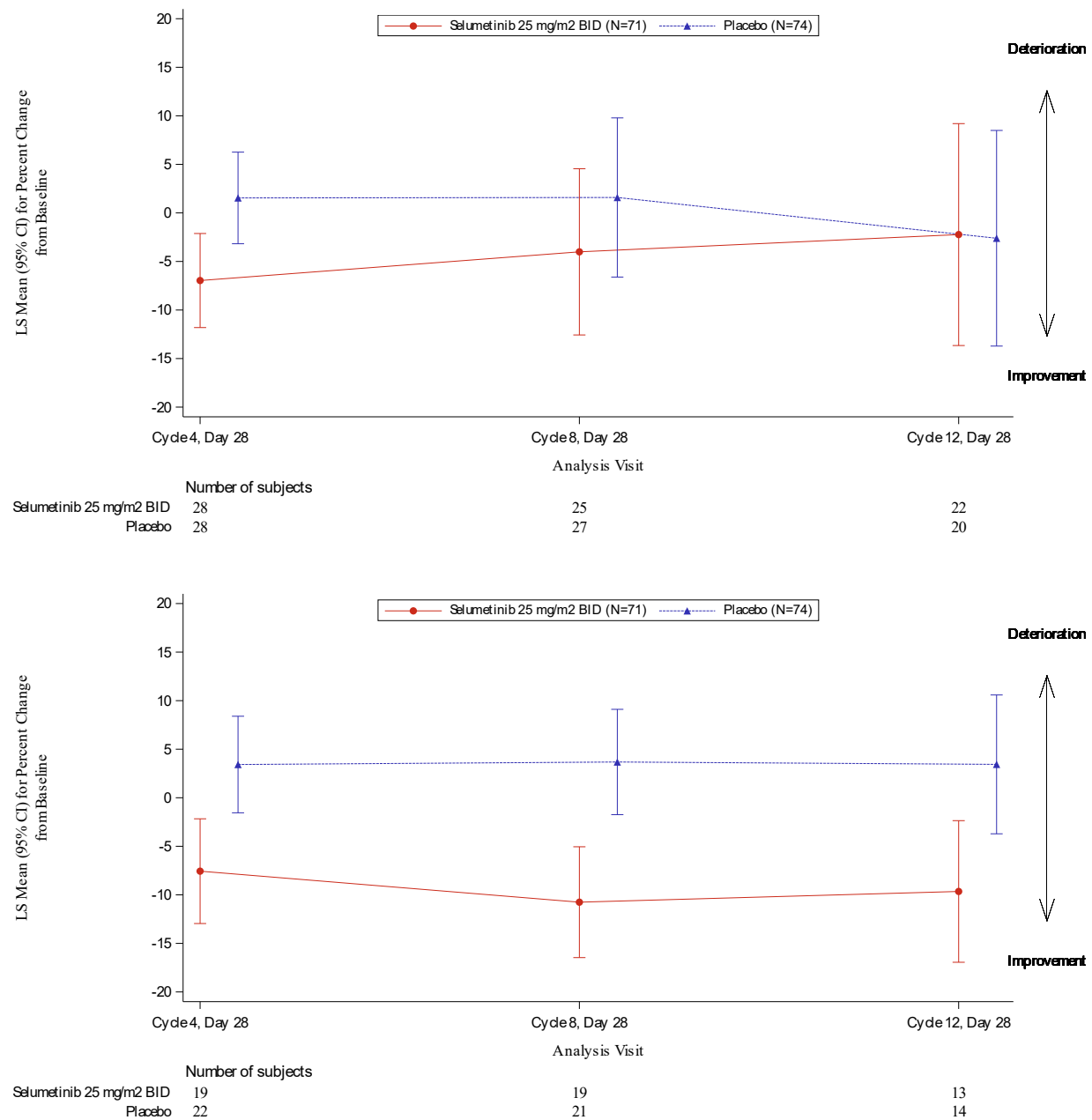


Abbildung 4-54: „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (%) – Subgruppenanalyse Geographische Region (Stratifikation) (Darstellung von oben nach unten: China; Japan; Europa; Rest der Welt)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

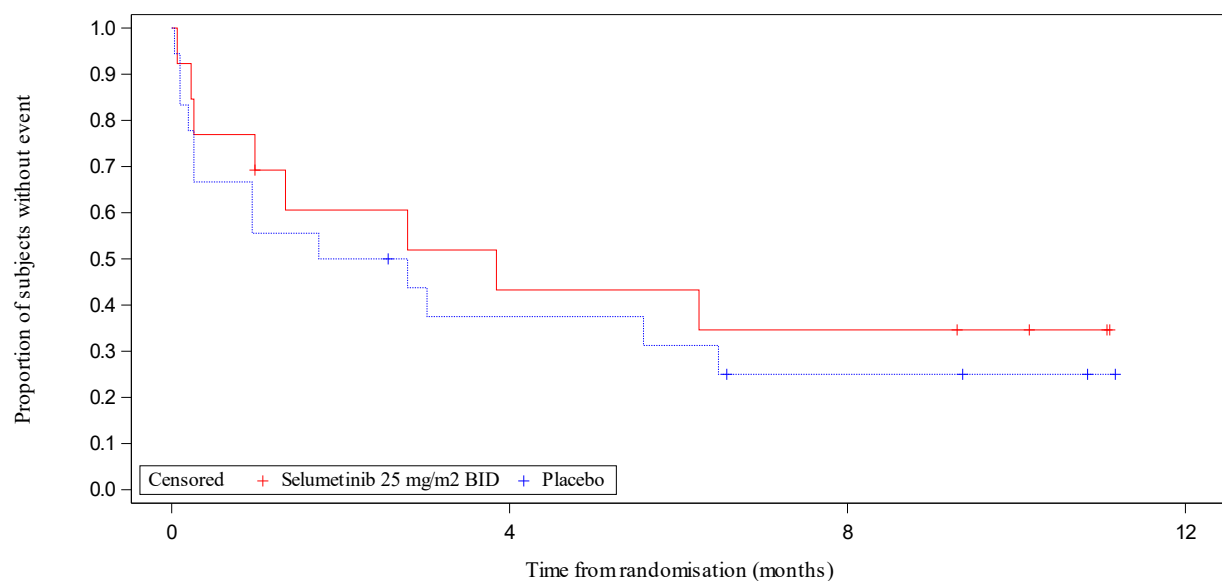
Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion – Beste erreichte prozentuale Volumenänderung“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)		Placebo/BSC (N*=74)		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	N (%)	Veränderung von Baseline LS Mean (SE)	LS Mean Differenz [95 %-KI]; p-Wert SMD (Hedges' g) [95 %-KI]
Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion (FAS)					
Gesamt	65 (91,55)	-15,32 (1,81)	71 (95,95)	-4,18 (1,71)	-11,14 [-15,48; -6,79]; < 0,001 -0,76 [-1,12; -0,41]
Abstammung^a					
Asiatisch	20 (28,17)	-23,31 (4,33)	22 (29,73)	-3,26 (3,98)	-20,05 [-27,46; -12,64]; < 0,001 -1,04 [-1,70; -0,37]
Weiß	35 (49,30)	-10,65 (2,39)	41 (55,41)	-3,32 (2,16)	-7,33 [-13,34; -1,32]; 0,018 -0,52 [-0,98; -0,05]
Andere	4 (5,63)	-22,81 (5,64)	5 (6,76)	-29,63 (7,25)	6,83 [-11,19; 24,84] 0,352
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten mit verfügbarem Ergebnis. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Der Subgruppenfaktor „Schwarz oder Afroamerikanisch“ wurde aufgrund der Anzahl an Patienten von < 10 nicht in die Analyse aufgenommen. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.					

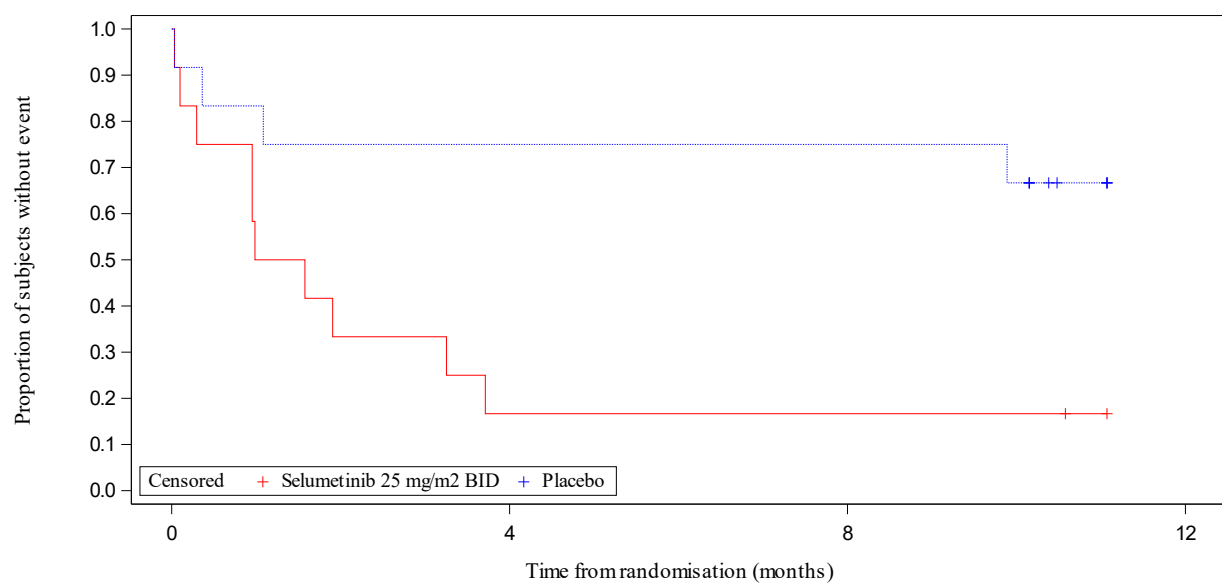
Tabelle 4-82: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze um $\geq 1,5$ Punkte (Hauptanalyse) bzw. ≥ 2 Punkte (Sensitivitätsanalyse)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

KOMET	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze um $\geq 1,5$ Punkte (Hauptanalyse) bzw. ≥ 2 Punkte (Sensitivitätsanalyse)^a (FAS)							
Gesamt	71	53 (74,65)	2,10 [1,15; 3,71]	74	42 (56,76)	5,59 [2,79; NC]	1,61 [1,07; 2,42]; 0,017
Lokalisation der Zielläsion							
Extremitäten	13	8 (61,54)	3,84 [0,26; NC]	18	13 (72,22)	2,27 [0,26; 6,47]	0,73 [0,29; 1,82]; 0,514
Kopf/Hals	12	10 (83,33)	1,28 [0,10; 3,71]	12	4 (33,33)	NC [0,36; NC]	3,18 [0,91; 11,07]; 0,015
Rumpf/Extremitäten	16	13 (81,25)	2,60 [0,95; 11,07]	11	2 (18,18)	NC [0,43; NC]	6,44 [1,27; 32,65]; 0,016
Rumpf	30	22 (73,33)	2,10 [0,43; 3,75]	32	23 (71,88)	2,79 [1,87; 6,14]	1,29 [0,71; 2,35]; 0,354
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: 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. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-55 dargestellt.



number at risk (Censored proportion)				
		Treatment		
		Selumetinib 25 mg/m2 BID		Placebo
Selumetinib	13 (0)	5 (7.69)	4 (7.69)	0 (38.46)
Placebo	18 (0)	6 (5.56)	3 (11.11)	0 (27.78)



number at risk (Censored proportion)				
		Treatment		
		Selumetinib 25 mg/m2 BID		Placebo
Selumetinib	12 (0)	2 (0)	2 (0)	0 (16.67)
Placebo	12 (0)	9 (0)	9 (0)	0 (66.67)

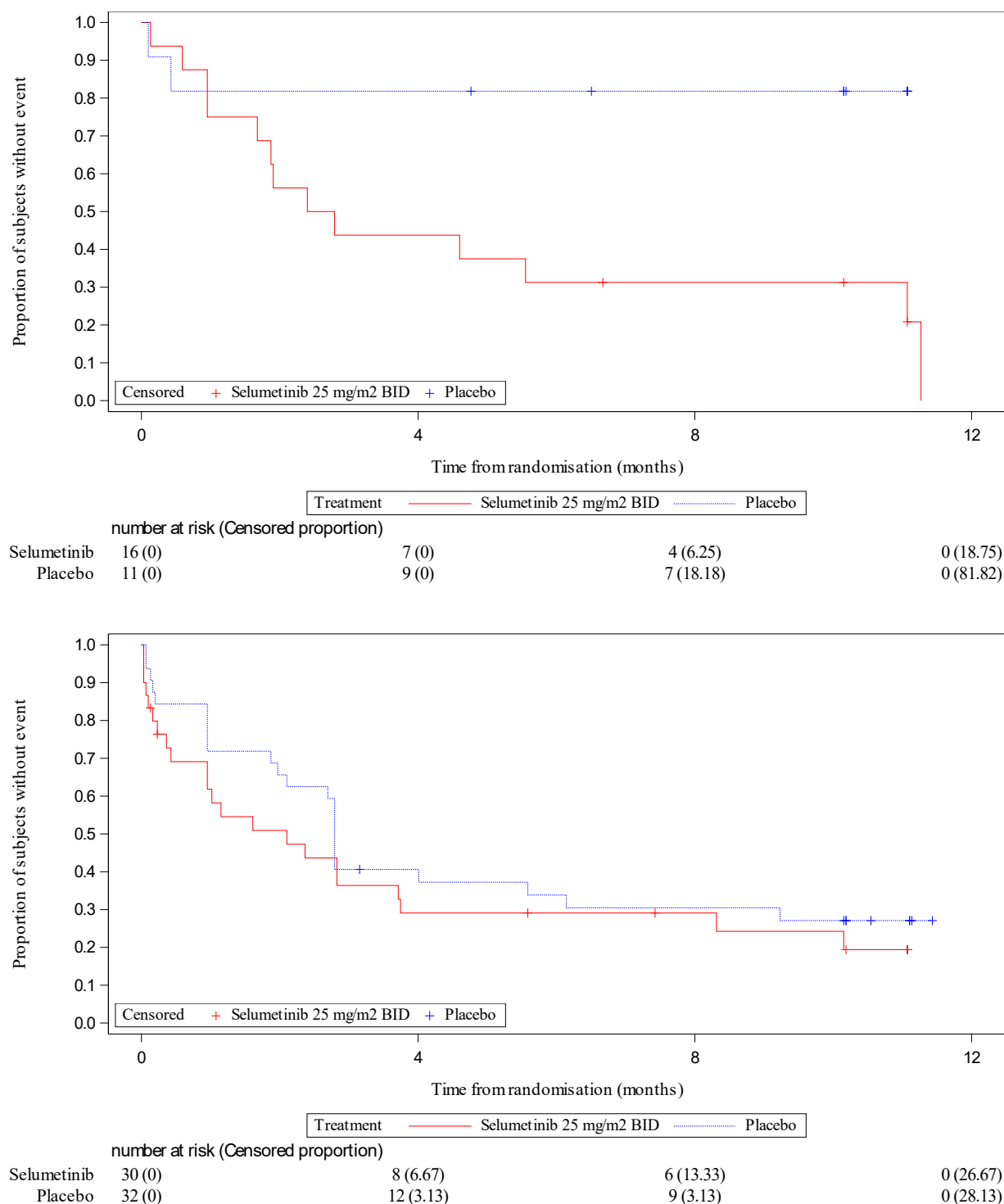
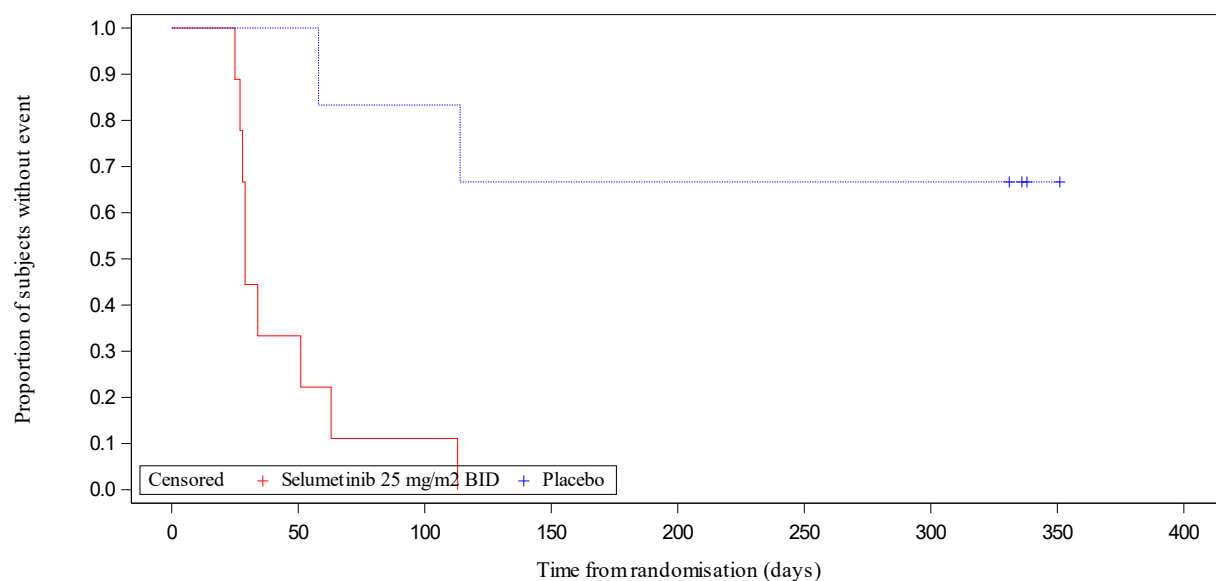


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze Punkte (Hauptanalyse) bzw. ≥ 2 Punkte (Sensitivitätsanalyse) – Subgruppenanalyse Lokalisation der Zielläsion (Darstellung von oben nach unten: Extremitäten; Kopf/Hals; Rumpf/Extremitäten; Rumpf)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

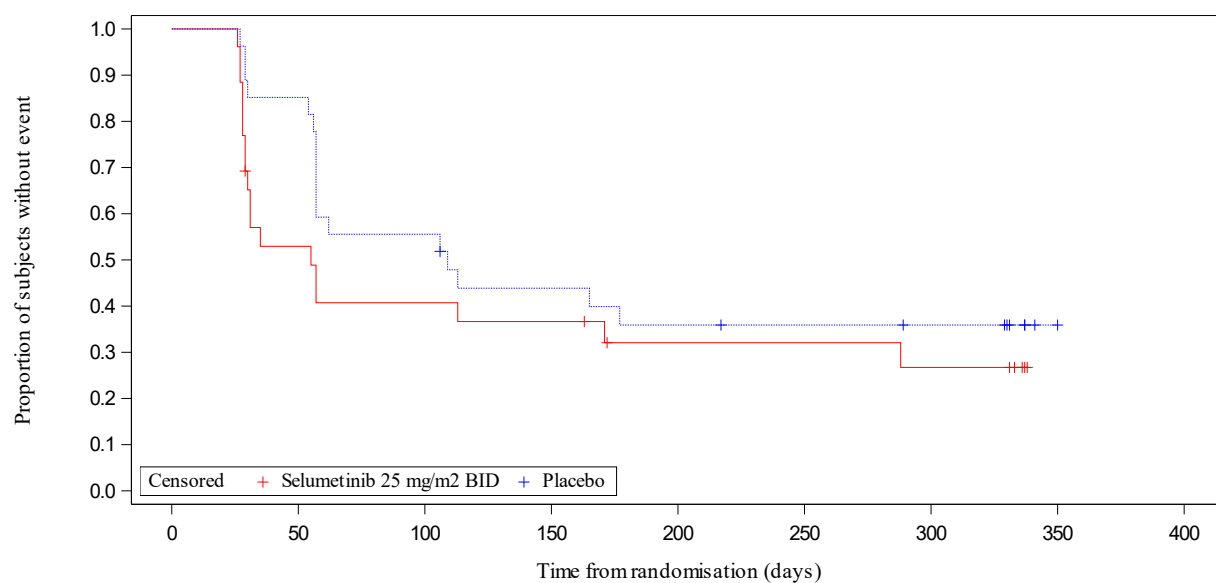
Tabelle 4-83: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

KOMET	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Schmerz anhand PGIC 1 – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes^a – Hauptanalyse (FAS)							
Gesamt	68	54 (79,41)	51,00 [29,00; 112,00]	74	47 (63,51)	109,00 [57,00; 177,00]	1,68 [1,13; 2,50]; 0,012
Geographische Region							
Nordamerika	9	9 (100)	29,00 [25,00; 63,00]	6	2 (33,33)	NC [58,00; NC]	18,3 [2,09; 160,3]; 0,001
Europa	26	18 (69,23)	55,00 [29,00; 288,00]	27	17 (62,96)	109,00 [57,00; NC]	1,52 [0,77; 3,01]; 0,220
Asien	17	15 (88,24)	112,00 [29,00; 175,00]	21	13 (61,90)	168,00 [54,00; NC]	2,08 [0,88; 4,94]; 0,156
Rest der Welt	16	12 (75,00)	30,00 [29,00; 169,00]	20	15 (75,00)	43,50 [29,00; 112,00]	0,81 [0,34; 1,91]; 0,931
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Antwortkategorien: viel besser / moderat besser / ein wenig besser Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-56 dargestellt.



		Treatment							
		Selumetinib 25 mg/m2 BID				Placebo			
number at risk (Censored proportion)									
Selumetinib	9 (0)	3 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Placebo	6 (0)	6 (0)	5 (0)	4 (0)	4 (0)	4 (0)	1 (50)	0 (66.67)	



		Treatment							
		Selumetinib 25 mg/m2 BID				Placebo			
number at risk (Censored proportion)									
Selumetinib	26 (0)	13 (3.85)	10 (3.85)	9 (3.85)	6 (11.54)	6 (11.54)	5 (11.54)	0 (30.77)	0 (30.77)
Placebo	27 (0)	23 (0)	15 (0)	11 (3.7)	9 (3.7)	8 (7.41)	7 (11.11)	0 (37.04)	0 (37.04)

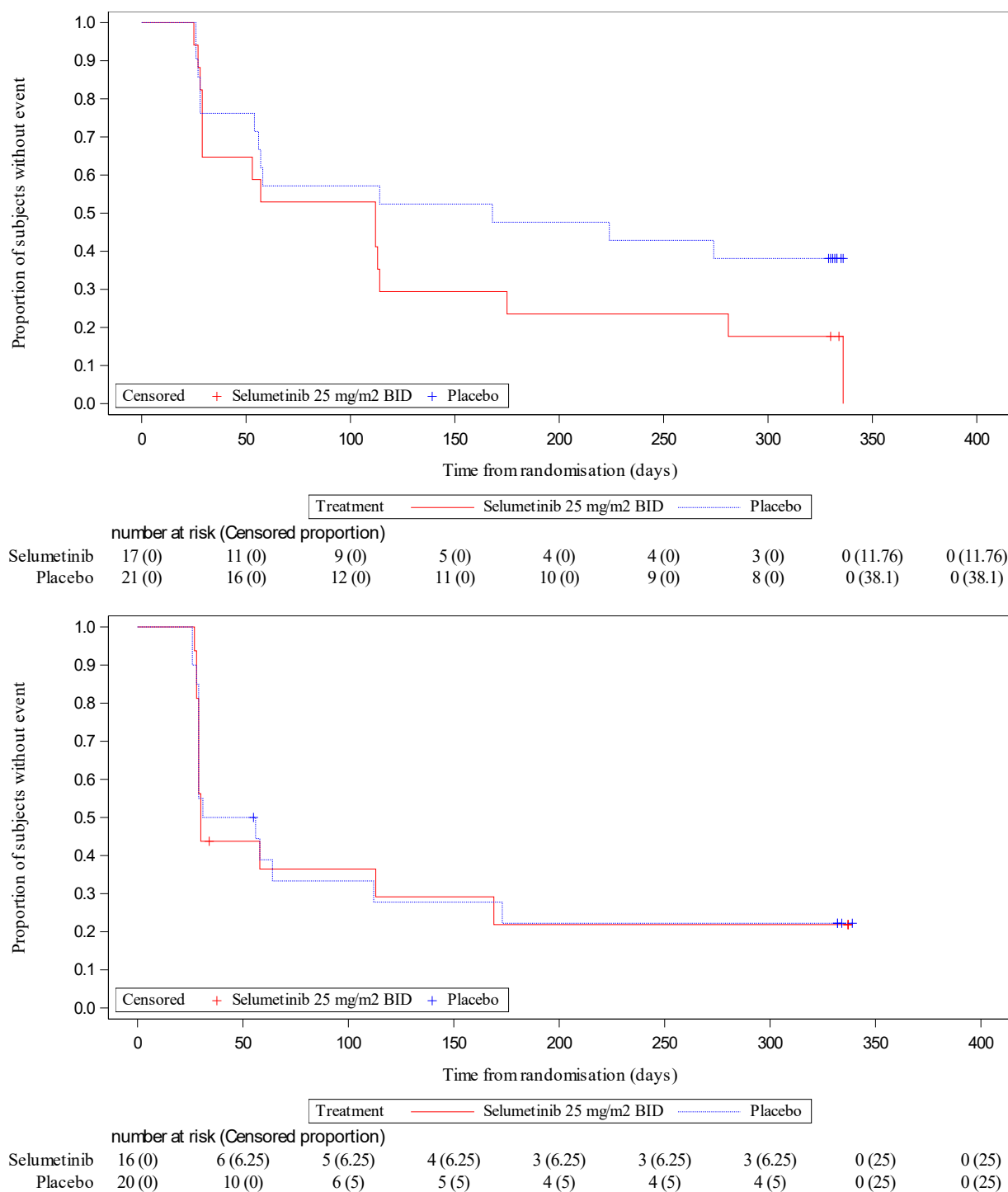


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes – Hauptanalyse – Subgruppenanalyse Geographische Region (Darstellung von oben nach unten: Nordamerika; Europa; Asien; Rest der Welt)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-84: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verbesserung der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28 – Hauptanalyse“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC		Placebo/BSC		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verbesserung^a der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28 – Hauptanalyse (FAS)							
Gesamt	57	34 (59,65)	58	18 (31,03)	1,92 [1,24; 2,98]; 0,003	3,29 [1,52; 7,08]	0,29 [0,11; 0,46]
Geschlecht							
Männlich	31	19 (61,29)	30	5 (16,67)	3,68 [1,58; 8,58]; 0,001	7,92 [2,38; 26,33]	0,45 [0,23; 0,66]
Weiblich	26	15 (57,69)	28	13 (46,43)	1,24 [0,74; 2,08]; 0,430	1,57 [0,54; 4,61]	0,11 [-0,15; 0,38]
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Antwortkategorien: viel besser / moderat besser / ein wenig besser Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-85: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes (Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie)“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes (Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie) (FAS)							
Gesamt	67	16 (23,88)	NC [NC; NC]	72	18 (25,00)	NC [NC; NC]	0,92 [0,47; 1,81]; 0,815
Geschlecht							
Männlich	30	6 (20,00)	NC [NC; NC]	42	15 (35,71)	NC [223,00; NC]	0,36 [0,13; 0,95]; 0,074
Weiblich	37	10 (27,03)	NC [NC; NC]	30	3 (10,00)	NC [NC; NC]	3,10 [0,81; 11,86]; 0,066
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-57 dargestellt.

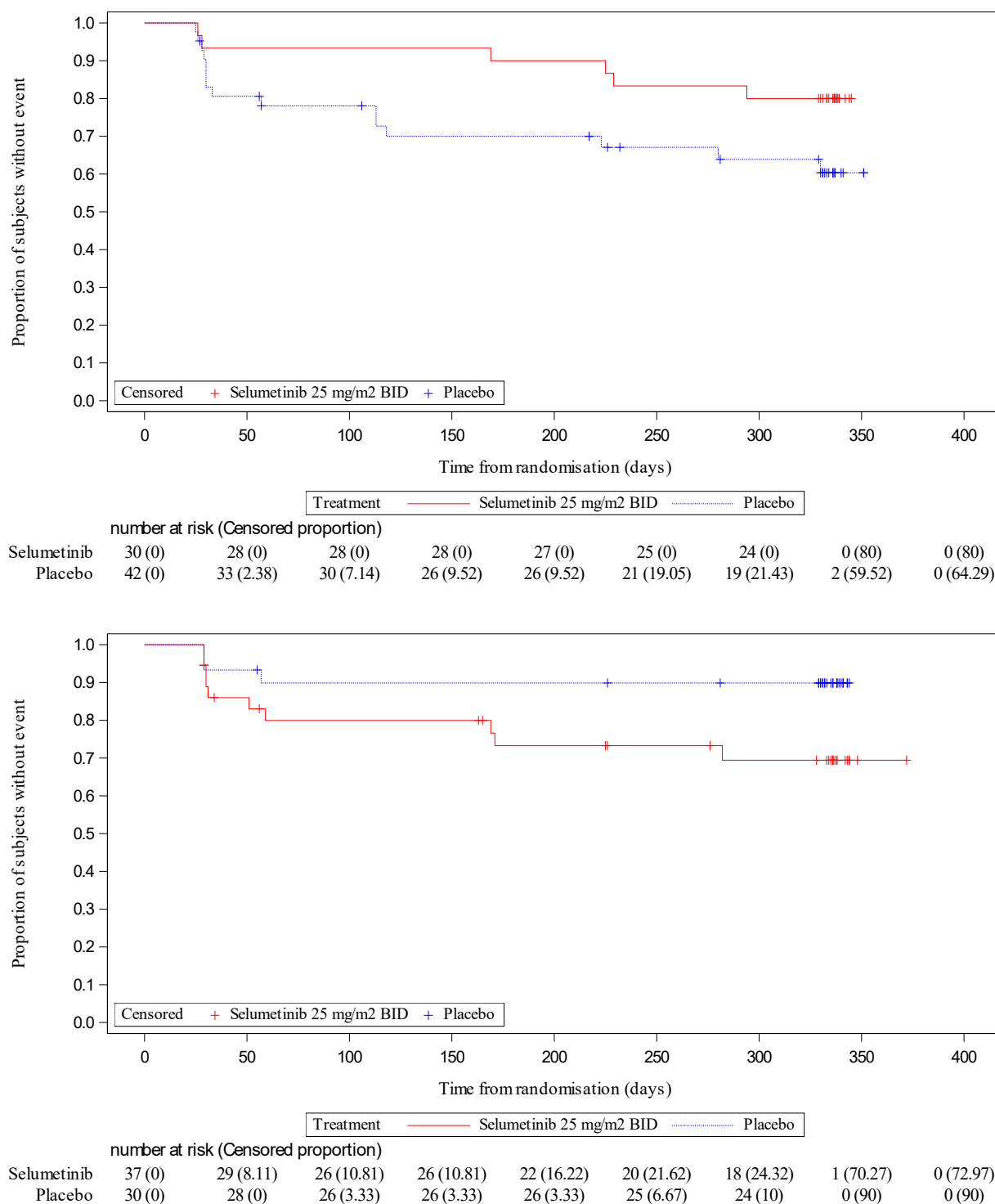


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes (Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie – Subgruppenanalyse Geschlecht (Darstellung von oben nach unten: Männlich; Weiblich)“ (FAS) aus der Studie **KOMET– RCT**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt“ (FAS) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt (FAS)							
Gesamt	71	24 (33,80)	NC [NC; NC]	71	16 (22,54)	NC [NC; NC]	1,80 [0,95; 3,40]; 0,080
Geschlecht							
Männlich	33	9 (27,27)	NC [NC; NC]	39	2 (5,13)	NC [NC; NC]	5,85 [1,23; 27,76]; 0,008
Weiblich	38	15 (39,47)	NC [112,00; NC]	32	14 (43,75)	NC [196,00; NC]	1,03 [0,48; 2,19]; 0,899
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-58 dargestellt.

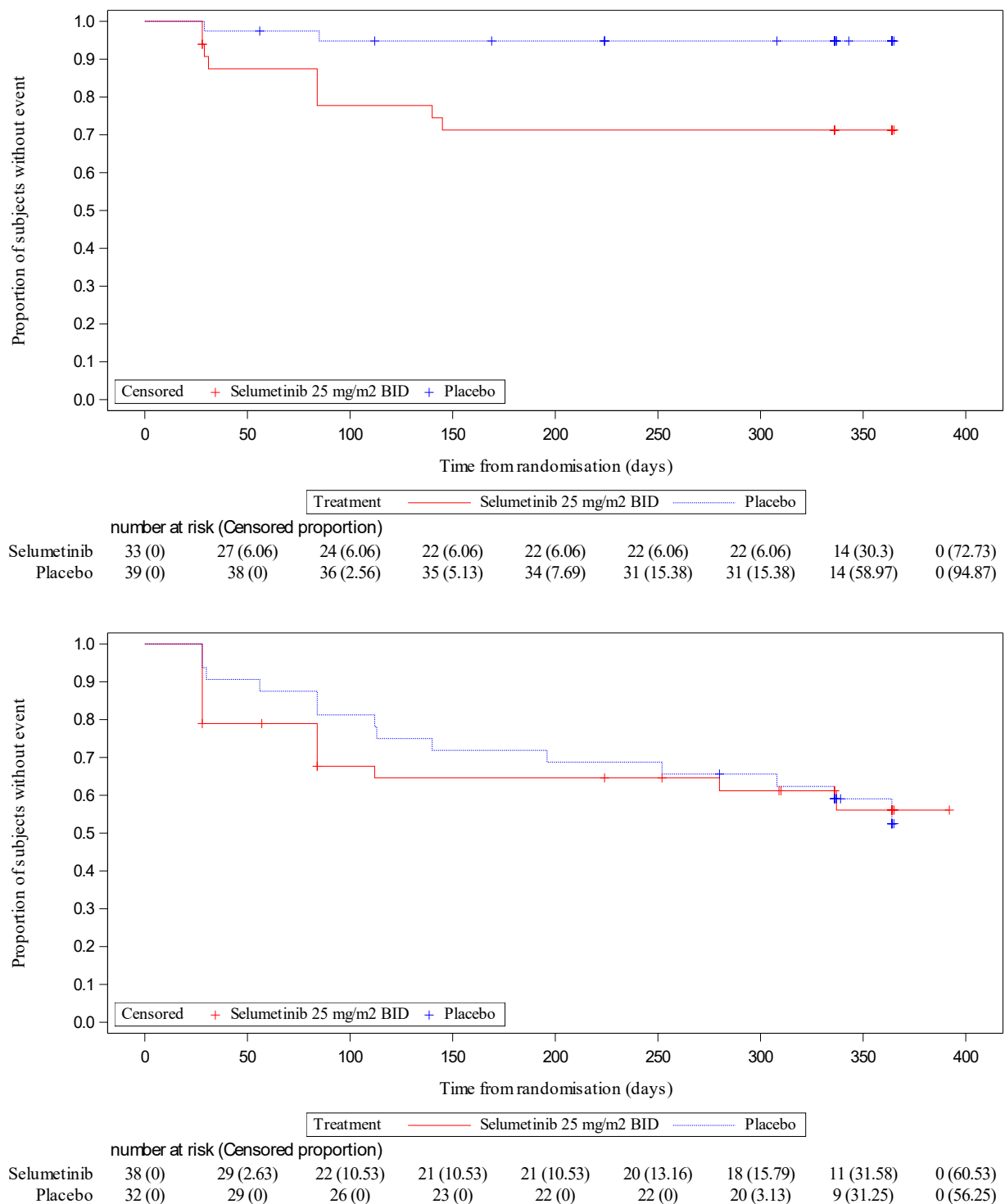


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt – Subgruppenanalyse Geschlecht (Darstellung von oben nach unten: Männlich; Weiblich)“ (FAS) aus der Studie **KOMET**– RCT

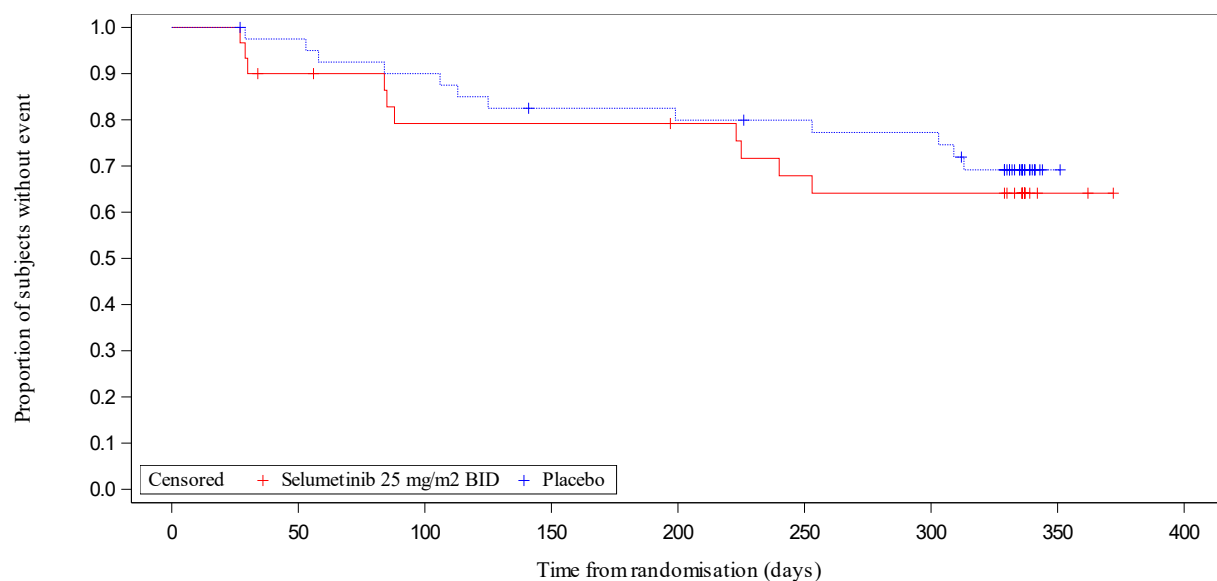
Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes basierend auf der Bewertung des Prüfarztes“ (FAS) aus der Studie

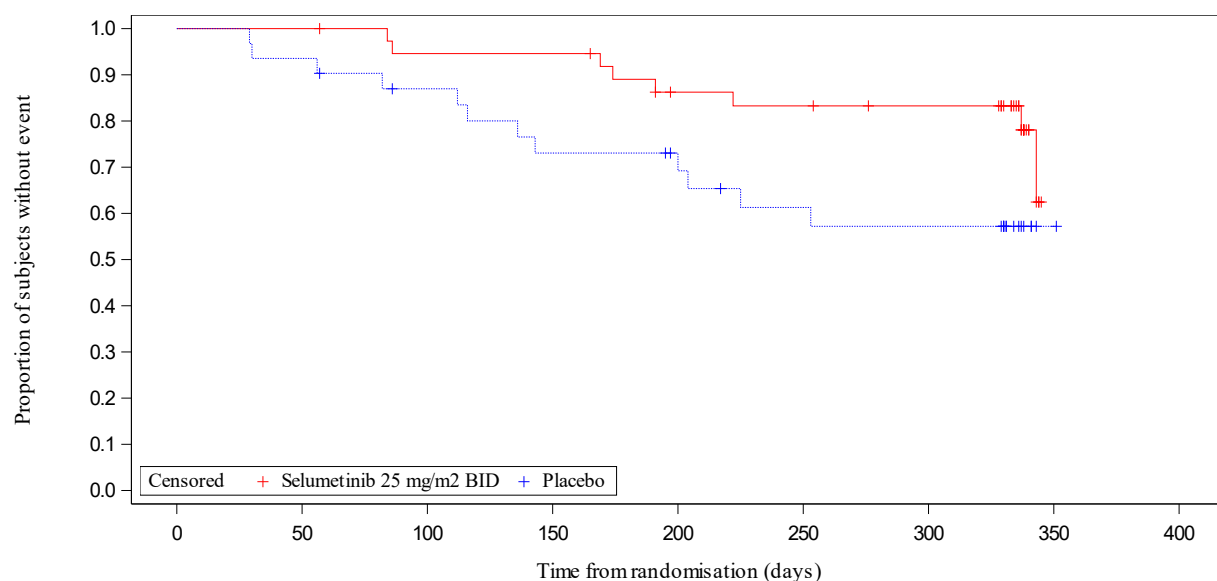
KOMET – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes							
Gesamt	68	18 (26,47)	NC [343,00; NC]	72	24 (33,33)	NC [NC; NC]	0,73 [0,39; 1,34]; 0,336
Alter							
18 bis < 30	30	10 (33,33)	NC [240,00; NC]	41	12 (29,27)	NC [NC; NC]	1,38 [0,59; 3,22]; 0,571
30 bis < 65	38	8 (21,05)	NC [343,00; NC]	31	12 (38,71)	NC [200,00; NC]	0,36 [0,14; 0,91]; 0,050
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-59 dargestellt.



	Treatment							
	Selumetinib 25 mg/m2 BID				Placebo			
number at risk (Censored proportion)								
Selumetinib	30 (0)	26 (3.33)	22 (6.67)	22 (6.67)	21 (10)	18 (10)	17 (10)	2 (60)
Placebo	41 (0)	39 (2.44)	36 (2.44)	32 (4.88)	31 (4.88)	30 (7.32)	29 (7.32)	1 (68.29)



	Treatment							
	Selumetinib 25 mg/m2 BID				Placebo			
number at risk (Censored proportion)								
Selumetinib	38 (0)	38 (0)	35 (2.63)	35 (2.63)	29 (10.53)	28 (10.53)	26 (15.79)	0 (78.95)
Placebo	31 (0)	29 (0)	25 (6.45)	21 (6.45)	18 (12.9)	15 (16.13)	14 (16.13)	1 (58.06)

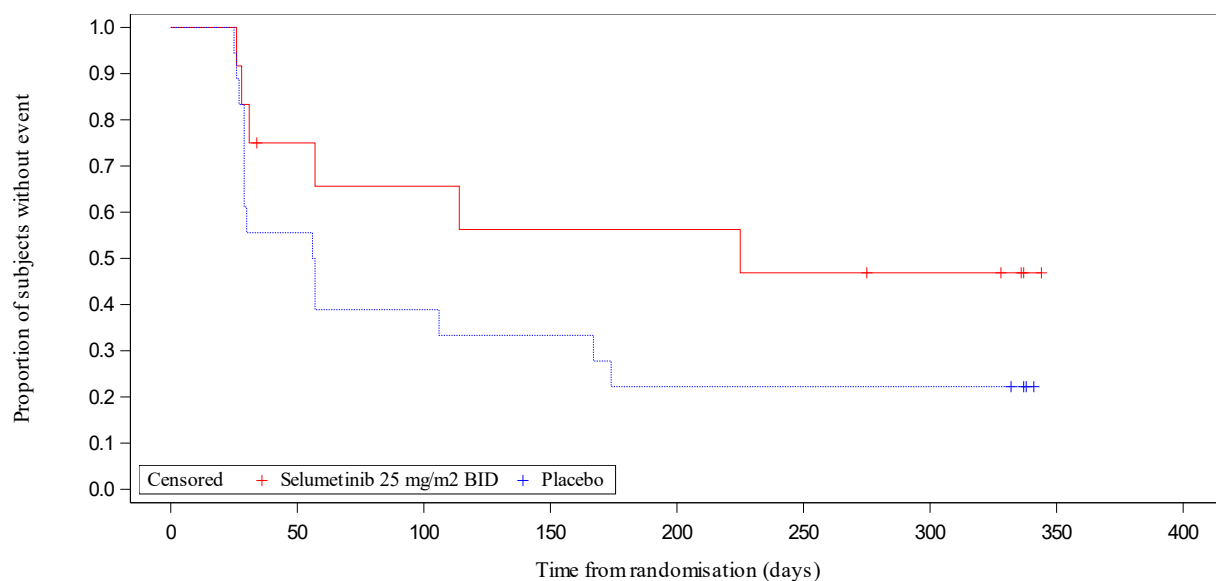
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes basierend auf der Bewertung des Prüfarztes – Subgruppenanalyse Alter (Darstellung von oben nach unten: 18 bis < 30; 18 bis < 65)“ (FAS) aus der Studie **KOMET**– RCT

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

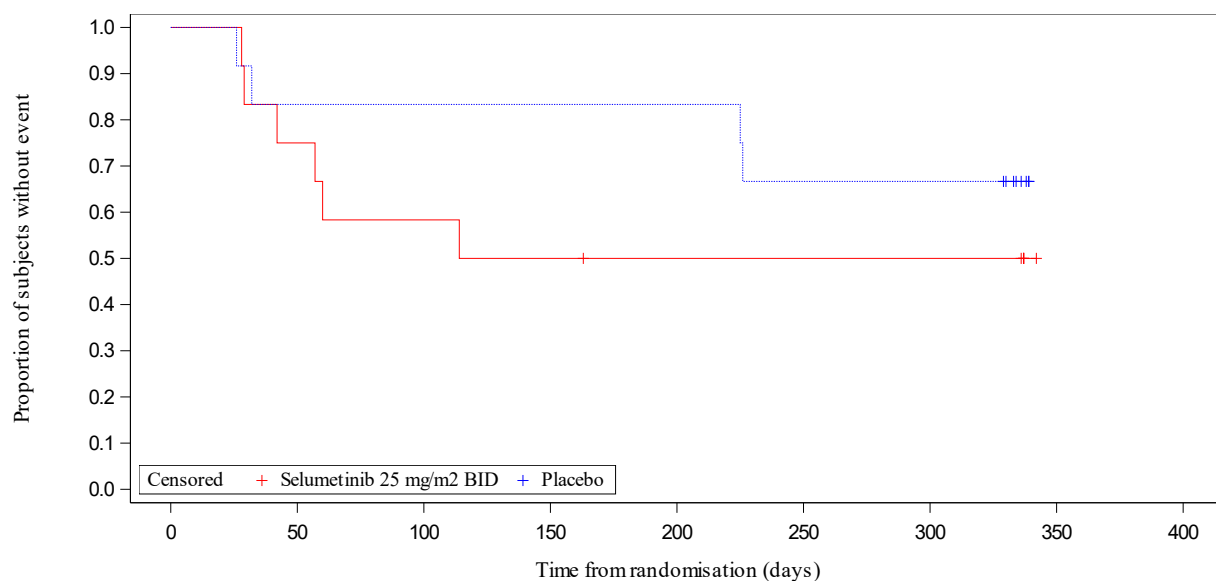
Tabelle 4-88: Subgruppenanalyse für den Endpunkt “ tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 0,9$ Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

KOMET	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 0,9$ Punkte (FAS)							
Gesamt	67	43 (64,18)	111,00 [57,00; 225,00]	72	43 (59,72)	114,00 [56,00; 226,00]	1,06 [0,69; 1,63]; 0,702
Lokalisation der Zielläsion							
Extremitäten	12	6 (50,00)	225,00 [28,00; NC]	18	14 (77,78)	56,50 [29,00; 167,00]	0,30 [0,10; 0,87]; 0,142
Kopf/Hals	12	6 (50,00)	NC [29,00; NC]	12	4 (33,33)	NC [32,00; NC]	0,98 [0,25; 3,83]; 0,343
Rumpf/Extremitäten	15	11 (73,33)	31,00 [27,00; 106,00]	11	5 (45,45)	223,00 [28,00; NC]	9,54 [1,94; 46,91]; 0,137
Rumpf	28	20 (71,43)	111,00 [56,00; 225,00]	30	20 (66,67)	60,00 [29,00; 168,00]	0,96 [0,50; 1,83]; 0,790
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

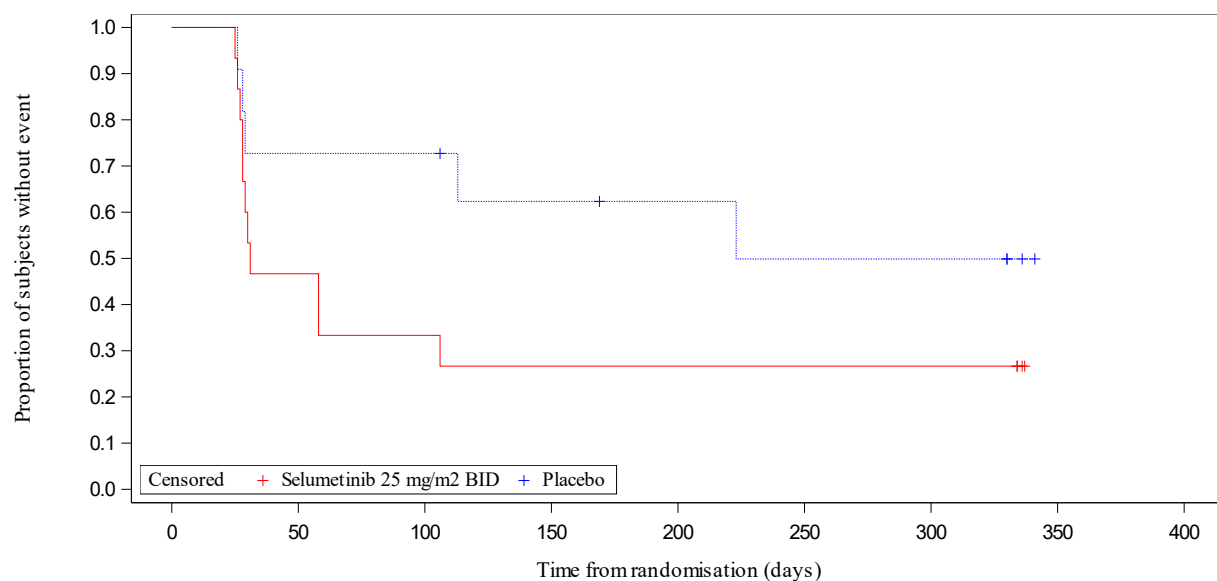
Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-60 dargestellt.



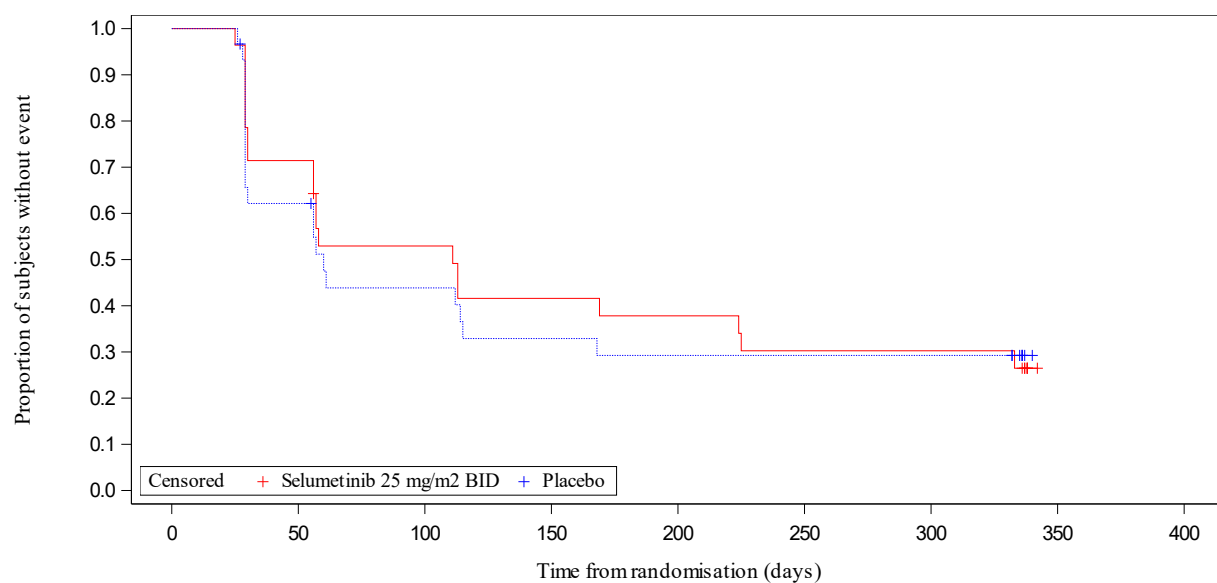
		Treatment Selumetinib 25 mg/m2 BID Placebo							
		number at risk (Censored proportion)							
Selumetinib	12 (0)	8 (8.33)	7 (8.33)	6 (8.33)	6 (8.33)	5 (8.33)	4 (16.67)	0 (50)	0 (50)
Placebo	18 (0)	10 (0)	7 (0)	6 (0)	4 (0)	4 (0)	4 (0)	0 (22.22)	0 (22.22)



		Treatment Selumetinib 25 mg/m2 BID Placebo							
		number at risk (Censored proportion)							
Selumetinib	12 (0)	9 (0)	7 (0)	6 (0)	5 (8.33)	5 (8.33)	5 (8.33)	0 (50)	0 (50)
Placebo	12 (0)	10 (0)	10 (0)	10 (0)	10 (0)	8 (0)	8 (0)	0 (66.67)	0 (66.67)



		Treatment Selumetinib 25 mg/m2 BID Placebo							
		number at risk (Censored proportion)							
Selumetinib	15 (0)	7 (0)	5 (0)	4 (0)	4 (0)	4 (0)	4 (0)	0 (26.67)	0 (26.67)
Placebo	11 (0)	8 (0)	8 (0)	6 (9.09)	5 (18.18)	4 (18.18)	4 (18.18)	0 (54.55)	0 (54.55)



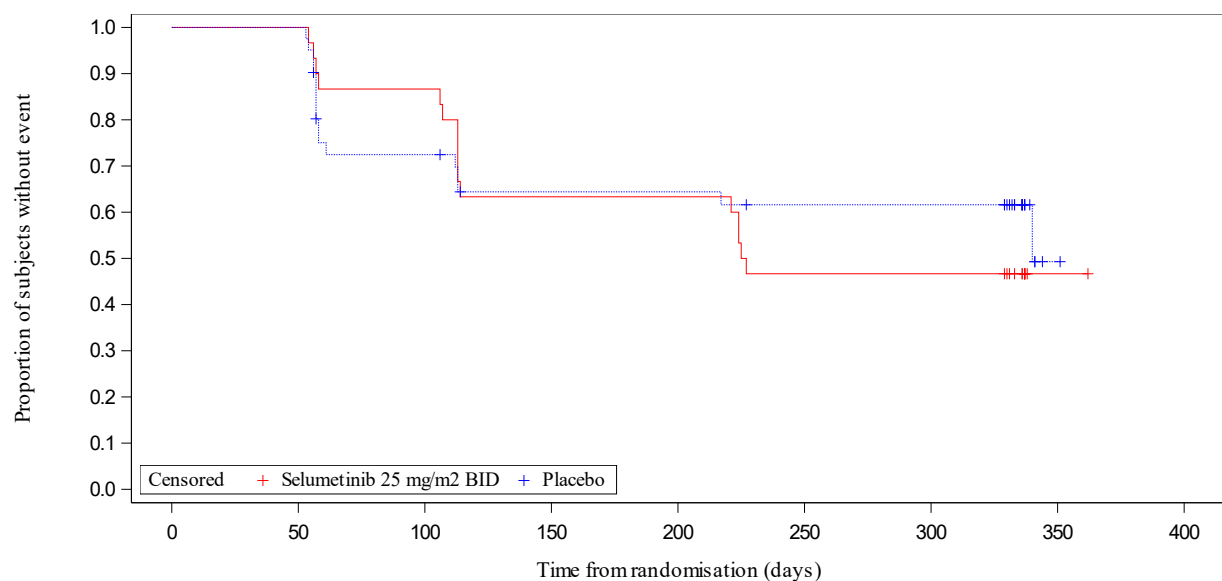
		Treatment Selumetinib 25 mg/m2 BID Placebo							
		number at risk (Censored proportion)							
Selumetinib	28 (0)	20 (0)	14 (3.57)	11 (3.57)	10 (3.57)	8 (3.57)	8 (3.57)	0 (28.57)	0 (28.57)
Placebo	30 (0)	18 (3.33)	12 (6.67)	9 (6.67)	8 (6.67)	8 (6.67)	8 (6.67)	0 (33.33)	0 (33.33)

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 0,9$ Punkte – Subgruppenanalyse Lokalisation der Zielläsion (Darstellung von oben nach unten: Extremitäten; Kopf/Hals; Rumpf/Extremitäten; Rumpf)“ (FAS) aus der Studie **KOMET– RCT**

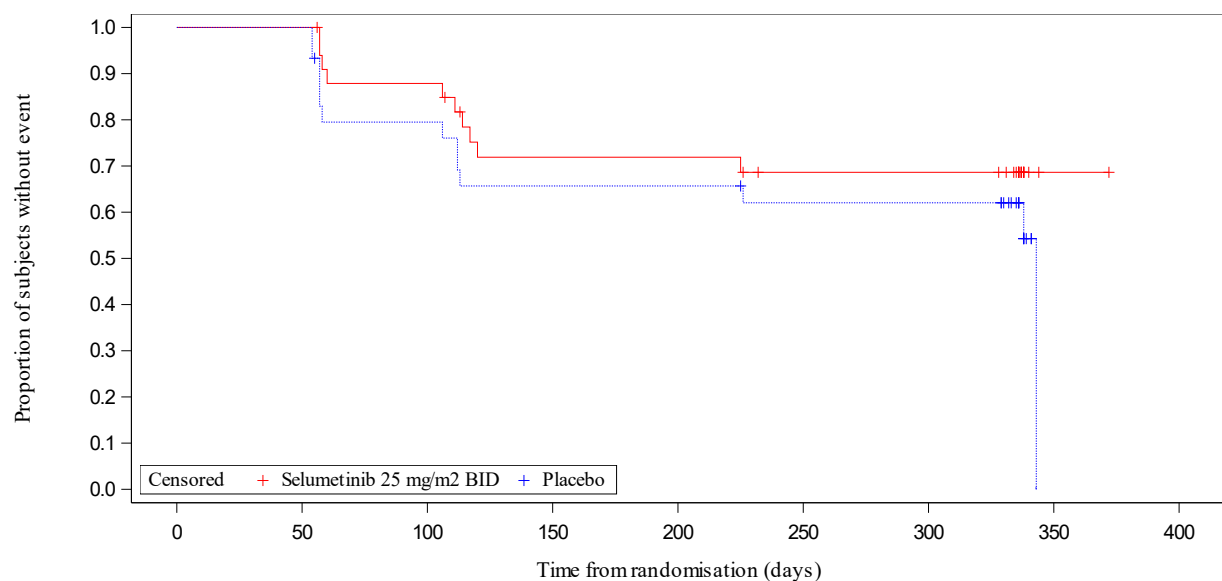
Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 5,85$ Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 5,85$ Punkte (FAS)							
Gesamt	64	26 (40,63)	NC [224,00; NC]	71	29 (40,85)	343,00 [226,00; NC]	0,88 [0,52; 1,50]; 0,730
Geschlecht							
Männlich	30	16 (53,33)	226,00 [113,00; NC]	41	16 (39,02)	340,00 [113,00; NC]	1,49 [0,73; 3,04]; 0,509
Weiblich	34	10 (29,41)	NC [225,00; NC]	30	13 (43,33)	343,00 [112,00; NC]	0,47 [0,20; 1,11]; 0,251
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-61 dargestellt.



		Treatment Selumetinib 25 mg/m2 BID Placebo							
		number at risk (Censored proportion)							
Selumetinib	30 (0)	30 (0)	26 (0)	19 (0)	19 (0)	14 (0)	14 (0)	1 (43.33)	0 (46.67)
Placebo	41 (0)	41 (0)	28 (4.88)	23 (9.76)	23 (9.76)	21 (12.2)	21 (12.2)	1 (58.54)	0 (60.98)



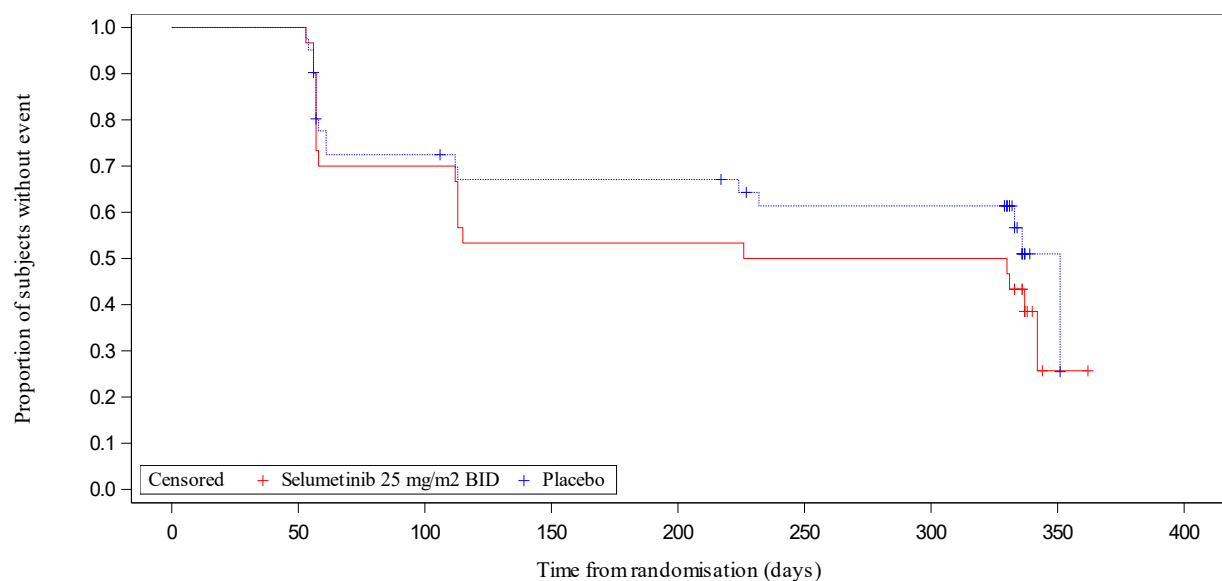
		Treatment Selumetinib 25 mg/m2 BID Placebo							
number at risk (Censored proportion)									
Selumetinib	34 (0)	34 (0)	29 (2.94)	22 (8.82)	22 (8.82)	19 (14.71)	19 (14.71)	1 (67.65)	0 (70.59)
Placebo	30 (0)	30 (0)	23 (3.33)	19 (3.33)	19 (3.33)	17 (6.67)	17 (6.67)	0 (56.67)	0 (56.67)

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um $\geq 5,85$ Punkte – Subgruppenanalyse Geschlecht (Darstellung von oben nach unten: Männlich; Weiblich)“ (FAS) aus der Studie **KOMET**– RCT

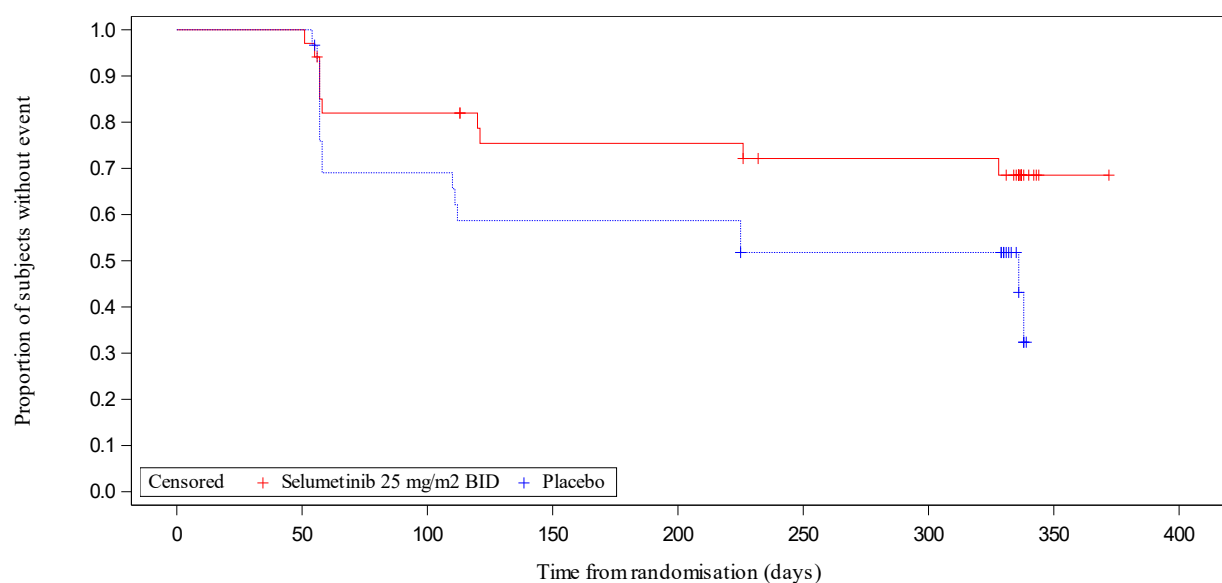
Tabelle 4-90: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um $\geq 2,7$ Punkte“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC (N*=71)			Placebo/BSC (N*=74)			Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um $\geq 2,7$ Punkte (FAS)							
Gesamt	64	29 (45,31)	342,00 [226,00; NC]	71	34 (47,89)	336,00 [224,00; NC]	0,85 [0,51; 1,40]; 0,452
Geschlecht							
Männlich	30	19 (63,33)	278,00 [112,00; NC]	41	18 (43,90)	351,00 [224,00; NC]	1,41 [0,73; 2,71]; 0,336
Weiblich	34	10 (29,41)	NC [328,00; NC]	30	16 (53,33)	336,00 [58,00; NC]	0,41 [0,17; 0,97]; 0,056
Geographische Region^a							
China	11	4 (36,36)	NC [58,00; NC]	12	7 (58,33)	280,00 [57,00; NC]	0,53 [0,15; 1,93]; 0,240
Japan	6	4 (66,67)	197,00 [53,00; NC]	8	3 (37,50)	NC [56,00; NC]	1,75 [0,34; 8,94]; 0,633
Europa ^b	28	10 (35,71)	342,00 [226,00; NC]	29	18 (62,07)	225,00 [58,00; NC]	0,42 [0,19; 0,92]; 0,020
Rest der Welt ^c	19	11 (57,89)	120,00 [57,00; NC]	22	6 (27,27)	NC [336,00; NC]	2,12 [0,77; 5,85]; 0,072
N*: Anzahl der randomisierten Patienten (FAS); N: Anzahl der Patienten in der Kategorie/Analyse mit verfügbarem Wert zu Baseline und mindestens einem Wert nach Baseline. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. a: Stratifikationsfaktor b: Frankreich, Deutschland Italien, Polen, Russland, Spanien und das Vereinigte Königreich c: Australien, Brasilien, Kanada und die Vereinigten Staaten Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-62 und Abbildung 4-63 dargestellt.

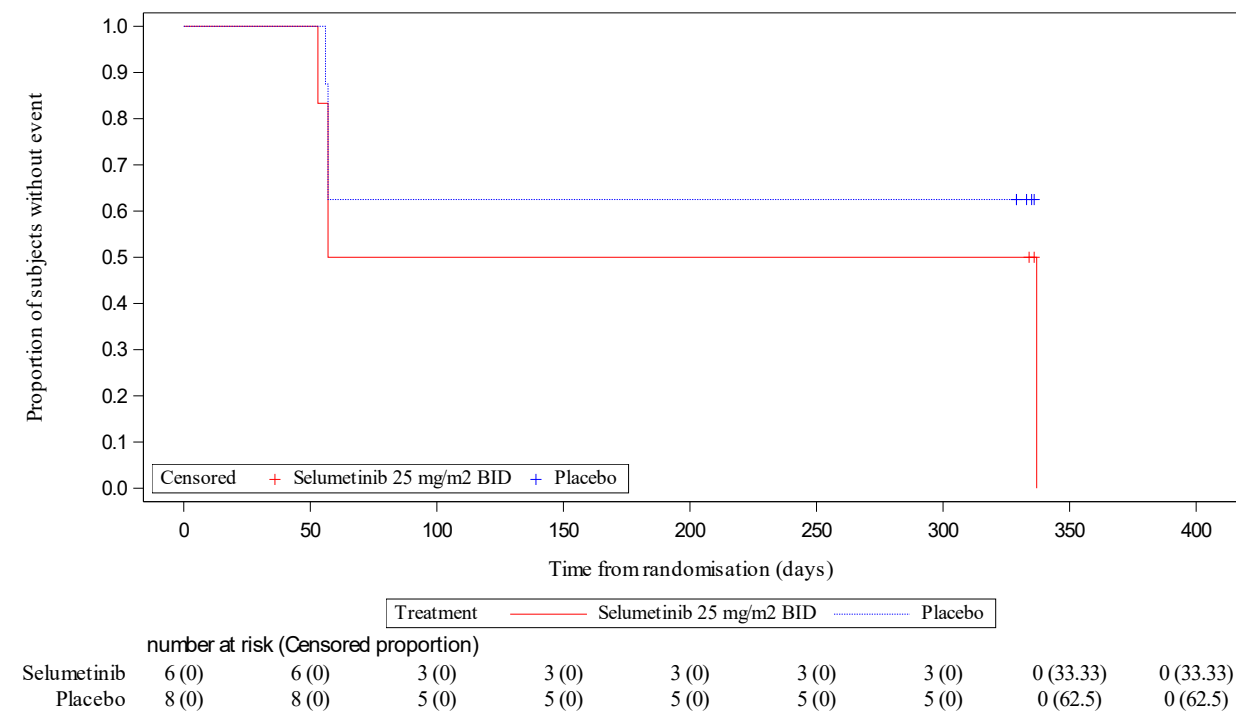
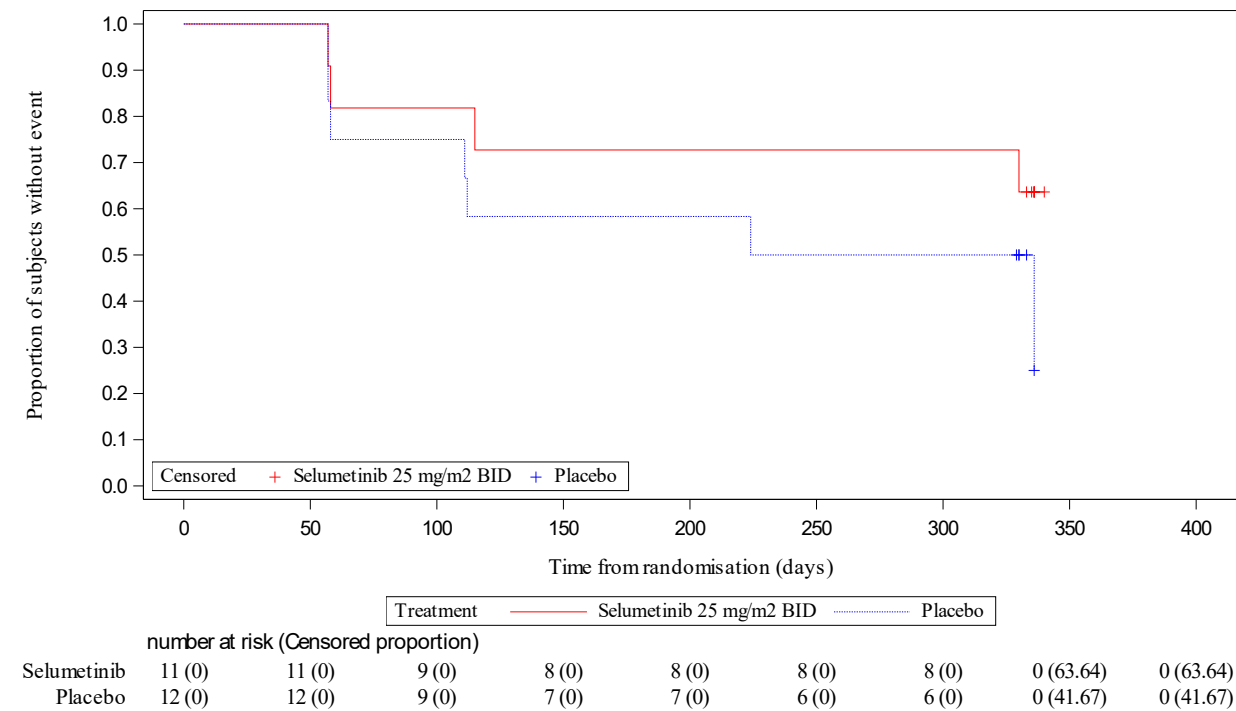


		Treatment Selumetinib 25 mg/m2 BID Placebo							
		number at risk (Censored proportion)							
Selumetinib	30 (0)	30 (0)	21 (0)	16 (0)	16 (0)	15 (0)	15 (0)	1 (33.33)	0 (36.67)
Placebo	41 (0)	41 (0)	28 (4.88)	25 (7.32)	25 (7.32)	21 (12.2)	21 (12.2)	2 (53.66)	0 (56.1)



		Treatment Selumetinib 25 mg/m2 BID Placebo							
number at risk (Censored proportion)									
Selumetinib	34 (0)	34 (0)	27 (2.94)	23 (8.82)	23 (8.82)	20 (14.71)	20 (14.71)	1 (67.65)	0 (70.59)
Placebo	30 (0)	30 (0)	20 (3.33)	17 (3.33)	17 (3.33)	14 (6.67)	14 (6.67)	0 (46.67)	0 (46.67)

Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um $\geq 2,7$ Punkte – Subgruppenanalyse Geschlecht (Darstellung von oben nach unten: Männlich; Weiblich)“ (FAS) aus der Studie **KOMET – RCT**



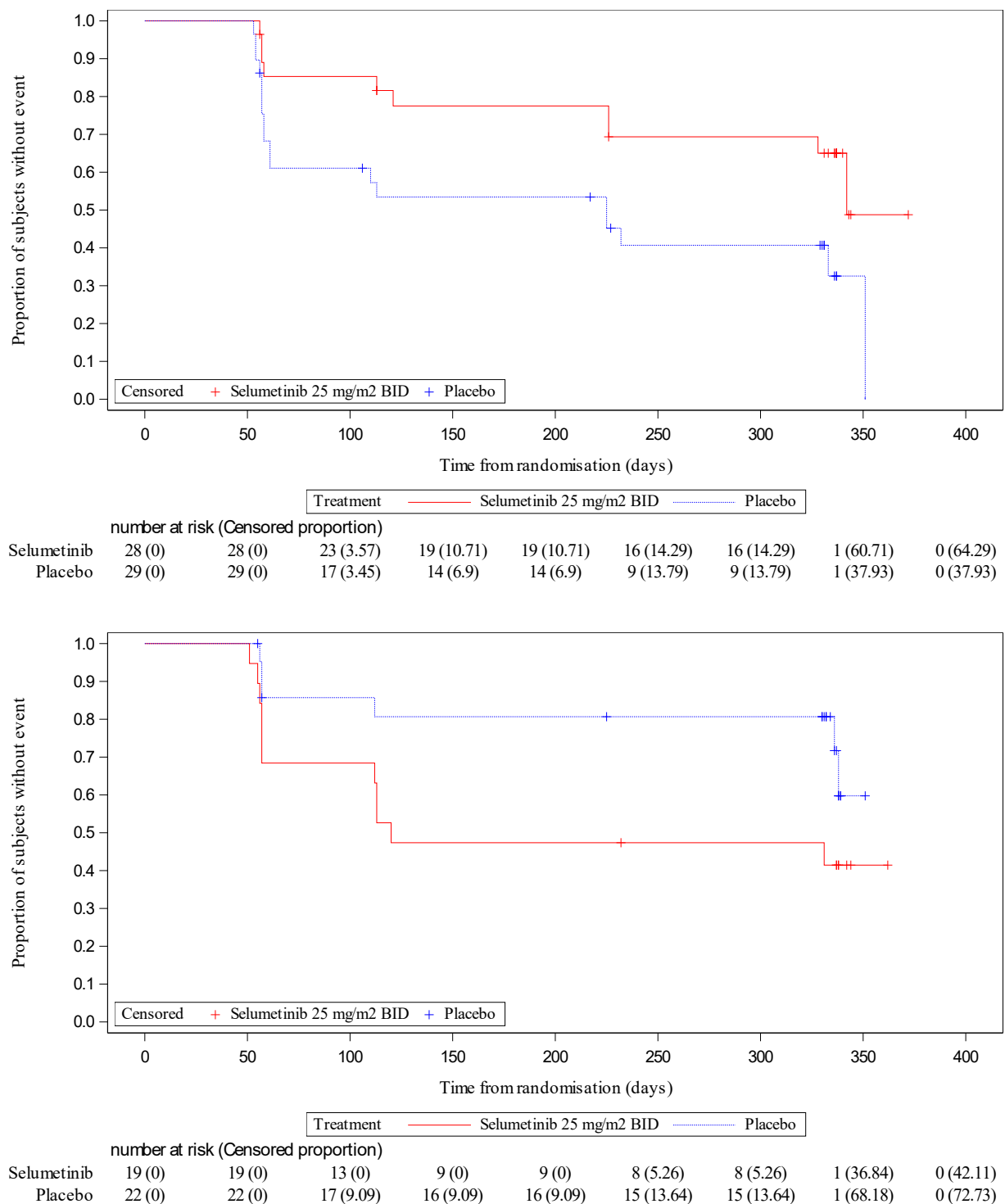


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um $\geq 2,7$ Punkte – Subgruppenanalyse Geographische Region (Stratifikationsfaktor) (Darstellung von oben nach unten: China; Japan; Europa, Rest der Welt)“ (FAS) aus der Studie **KOMET-RCT**

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse für den Endpunkt „Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)“ (Randomised Period SAF) aus der Studie **KOMET** – RCT

Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024	Selumetinib/BSC		Placebo/BSC		Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC		
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert	OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI]
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (Randomised Period SAF)							
Gesamt	71	23 (32,39)	74	13 (17,57)	1,84 [1,01; 3,35]; 0,054	2,25 [1,03; 4,90]	0,15 [0,01; 0,29]
Volumen der Zielläsion zu Baseline							
0 bis < 54	29	6 (20,7)	19	6 (31,6)	0,66 [0,25; 1,73]; 0,501	0,57 [0,15; 2,12]	-0,11 [-0,36; 0,15]
54 bis < 333	24	10 (41,7)	25	4 (16,0)	2,60 [0,94; 7,19]; 0,062	3,75 [0,98; 14,35]	0,26 [0,01; 0,50]
≥ 333	18	7 (38,9)	30	3 (10,0)	3,89 [1,15; 13,17]; 0,027	5,73 [1,25; 26,28]	0,29 [0,04; 0,54]
N*: Anzahl der randomisierten Patienten im Randomised Period SAF; N: Anzahl der Patienten. Weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis. Für statistische Methoden siehe Abschnitt 4.2.5.2.3.							

4.3.1.3.2.4 Fazit zu Subgruppenanalysen

Es wurden alle Endpunkte bezüglich der in Abschnitt 4.2.5.5 aufgeführten Subgruppenmerkmale analysiert. Die Anzahl der statistisch signifikanten Effektmodifikationen in den durchgeführten Subgruppenanalysen bewegt sich im Rahmen dessen, was bei multiplen Testen mit einem Signifikanzniveau von $\alpha = 5\%$ zufällig zu erwarten ist. Dabei ist, bedingt durch die multiple Testproblematik, von einer hohen Wahrscheinlichkeit für einen Fehler 1. Art auszugehen, also für die fälschliche Ablehnung der Nullhypothese (kein Interaktionseffekt) und so auf einen Interaktionseffekt zu schließen.

Für die wenigen beobachteten statistisch signifikanten Interaktionen fehlen plausible biologische oder medizinische Erklärungen. Insgesamt ergaben sich keine Muster über bestimmte Endpunkte bzw. Subgruppenmerkmale hinweg. Entsprechend zeigen sich im Gesamtbild der durchgeführten Subgruppenanalysen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen, weshalb der Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation abgeleitet wird.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

KOMET

- Protokoll [10]
- SAP [11, 12]
- Studienbericht [7]
- Studienregistereinträge [85–87]
- Publikation²² [42, 88]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

²² Der ICTRP-Registereintrag wurde über die bibliographische Literaturrecherche (Cochrane Central Register of Controlled Trials) identifiziert.

- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-92: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-93: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-95: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-97: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-99: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-100: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-101: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Evidenzstufe

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 [42]. Gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie **KOMET** der höchsten Evidenzstufe Ib [5]. Im Vergleich zu einarmigen Zulassungsstudien anderer MEK1/2-Inhibitoren [90–92] liefert die Studie **KOMET** somit methodisch hochwertigere und darüber hinaus vergleichende Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dies erhöht die Aussagekraft hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation. Insgesamt wurden 145 Patienten in die Studie im Verhältnis 1:1 (71 Patienten in den Selumetinib-Arm und 74 Patienten in den Placebo-Arm) randomisiert. Durchgeführt wurde die Studie in 33 Zentren in 13 Ländern [7]. Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch eine systematische Studienregisterrecherche und bibliographische Literaturrecherche bestätigt.

Die für die vorliegende Nutzenbewertung primär relevanten Ergebnisse basieren auf den Daten der randomisierten Phase (Studienbeginn bis zum Ende von Zyklus 12). Die Daten der randomisierten Phase bzw. die diesbezüglichen Auswertungen basieren auf dem Datenschnitt DCO2 (siehe 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 in Anhang 4-I dargestellt.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die **KOMET**-Studie ist eine randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische, internationale Phase-III-Studie mit doppelblindem, parallelem Design. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IRT-System, wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung sichergestellt war. Die Studie war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet. Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Studie **KOMET** wurden die Patienten des Placebo-Studienarms nach Ende des 12. Zyklus auf Selumetinib umgestellt. Unabhängig davon war ein Crossover bei bestätigter Krankheitsprogression bereits vor Abschluss des 12. Zyklus zulässig. Da hiervon lediglich drei Patienten im Placebo-Arm betroffen waren, ist das daraus resultierende Verzerrungspotenzial als vernachlässigbar einzuschätzen. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die **KOMET**-Studie demnach als niedrig eingestuft.

Die auf die randomisierte Phase folgende einarmige Studienphase der **KOMET**-Studie wurde in einem offenen und unverblindeten Design durchgeführt, weshalb deren Ergebnisse einer erhöhten Verzerrung unterliegen und aufgrund dessen für die Ableitung des Zusatznutzens keinen Mehrwert bieten.

Die Ergebnisse dazu werden im vorliegenden Dossier ergänzend in Anhang 4-I dargestellt.

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für alle Endpunkte während der randomisierten Phase als niedrig eingestuft. Die auf die randomisierte Phase folgende einarmige Studienphase wurde in einem offenen und unverblindeten Design durchgeführt, weshalb deren Ergebnisse einer erhöhten Verzerrung unterliegen und aufgrund dessen für die Ableitung des Zusatznutzens keinen Mehrwert bieten.

Fazit

Für RCTs gilt nach Verfahrensordnung die Evidenzstufe Ib [5]. Die Qualität der Studie und damit ihre Aussagekraft kann aufgrund des Studiendesigns und des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene für die zur Nutzenbewertung als hoch eingeschätzt werden, d. h. die Studie besitzt eine hohe qualitative Ergebnissicherheit.

Folglich kann für alle Endpunkte mit statistisch signifikantem Ergebnis ein „Hinweis“ (auf einen Zusatznutzen) abgeleitet werden.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*

- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Tabelle 4-103: 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		
Volumenänderung der Zielläsion	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	
	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]	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
	27,5 % vs. 3,8 % RR: 7,27 [1,74; 30,42]; < 0,001	
	Objektive Ansprechrates (ORR) - Zyklus 16, Tag 28	
Ansprechen	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	
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um ≥ 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	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
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	
	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	

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^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 % 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	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
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	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	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 $\geq 0,5$ 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	
	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	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	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 Prüfarztes ¹	
	13,24 % vs. 22,22 % HR: 0,50 [0,22; 1,15]; 0,147	
Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung ≥ 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 ≥ 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 % 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		
	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um ≥ 2,7 Punkte	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL	45,31 % vs. 47,89 % HR: 0,85 [0,51; 1,40]; 0,452	Zusatznutzen nicht belegt
	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	
	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	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
	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	

Endpunkt	Studie KOMET Datenschnitt: 05. August 2024 Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
	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	
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		

In der vergleichenden, randomisierten Phase der Studie **KOMET** ergaben sich die folgenden Ergebnisse:

Mortalität

In der randomisierten Phase der Studie **KOMET** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC für den Endpunkt „Gesamt mortalität“.

Ein Zusatznutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Morbidität***Volumenänderung der Zielläsion***

Die Behandlung von NF1-PN stellt ein komplexes und sehr heterogenes Krankheitsbild dar, das Ärzte vor große Herausforderungen stellt [26, 100–102]. 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 Tumorzellenreduktion 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 [16]. 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, die im Folgenden dargestellt werden.

Für den Endpunkt „absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline“ betrug die Veränderung gegenüber Baseline zu Zyklus 12, Tag 28 im Selumetinib/BSC-Arm -67,01 (SE: 14,99) gegenüber 8,54 (SE: 14,20) im Placebo/BSC-Arm. Die LS-Mean-Differenz betrug -75,55 [-112,94; -38,16]; $p < 0,001$ zugunsten von Selumetinib/BSC. Über die randomisierte Phase betrug die Veränderung gegenüber Baseline im Selumetinib/BSC-Arm -50,15 (SE: 9,64) gegenüber 8,98 (SE: 9,06) im Placebo/BSC-Arm. Die LS-Mean-Differenz betrug -59,13 [-82,48; -35,77]; $p < 0,001$ zugunsten von Selumetinib/BSC.

Für den Endpunkt „Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline“ betrug die Veränderung gegenüber Baseline zu Zyklus 12, Tag 28 im Selumetinib/BSC-Arm -11,44 (SE: 2,86) gegenüber -0,74 (SE: 2,71) im Placebo/BSC-Arm. Die LS-Mean-Differenz betrug -10,69 [-17,84; -3,55]; $p = 0,004$ zugunsten von Selumetinib/BSC. Über die randomisierte Phase betrug die Veränderung im Selumetinib/BSC-Arm -10,27 (SE: 1,27) gegenüber 0,88 (SE: 1,19) im Placebo/BSC-Arm. Die LS-Mean-Differenz betrug -11,16 [-14,23; -8,08]; $p < 0,001$ zugunsten von Selumetinib/BSC.

Für den Endpunkt „Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion“ betrug die Veränderung gegenüber Baseline im Selumetinib/BSC-Arm -15,32 (SE: 1,81) gegenüber -4,18 (SE: 1,71) im Placebo/BSC-Arm. Die LS-Mean-Differenz betrug -11,14 [-15,48; -6,79]; $p < 0,001$ zugunsten von Selumetinib/BSC.

Für den Endpunkt „Verringerung der Zielläsion um $\geq 20\%$ “ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. RR 7,27 [1,74; 30,42]; $< 0,001$. Die Wahrscheinlichkeit einer Verringerung der Zielläsion um $\geq 20\%$ war entsprechend unter Selumetinib/BSC über 7-mal höher als Placebo/BSC-Arm.

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 [11].

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die objektive Ansprechrates, die kombinierte Rate aus bestätigtem vollständigem Ansprechen und bestätigtem partiellem Ansprechen ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (19,7 % vs. 5,4 %; Absolute Risikoreduktion 14,3 [3,8; 25,8]; $p=0,011$). Die Wahrscheinlichkeit ein objektives Ansprechen zu erreichen war unter Selumetinib/BSC somit ca. 3,6-mal höher als unter Placebo/BSC. Bei 86 % bzw. 71 % der Patienten mit bestätigtem Ansprechen hielt das Ansprechen mind. 6 bzw. 8 Monate an, sodass ein lang anhaltender Nutzen gegeben war ([42]; siehe Tabelle 4-35). Die Zeit bis zum Ansprechen war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC deutlich verkürzt (annähernd vierfach schneller). Nur halb so viele Patienten unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC hatten einen Progress.

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 „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 [76]. 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 [103–106]. Zudem können Schmerzmittel zu Abhängigkeit und Toleranz führen, sodass für die gleiche Schmerzlinderung höhere Dosen erforderlich sind [104–106]. 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 [104]. Auch bei Jugendlichen berichteten 93 %, dass Schmerzen die täglichen Funktionen beeinträchtigten, selbst während der Einnahme von Schmerzmedikamenten [19]. So können Schmerzen trotz analgetischer Therapie den Alltag der Patienten deutlich einschränken [23] 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 [74]. 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. Diesbezüglich zeigten sich in mehreren Endpunkten statistisch signifikante Vorteile von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC sowohl hinsichtlich chronischer Schmerzen als auch hinsichtlich Schmerzspitzen:

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC in der Hauptanalyse. Die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC mehr als doppelt so hoch (HR [95 %-KI], p-Wert: 2,34 [1,38; 3,98]; 0,003).

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze wurde um 61 % (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,61 [1,07; 2,42];

0,017) gegenüber Placebo/BSC erhöht. Die Ergebnisse der Hauptanalyse sind identisch zu den Ergebnissen der Sensitivitätsanalyse.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse. Die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes wurde um 68 % in der Hauptanalyse (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,68 [1,13; 2,50]; 0,012) und um 74 % in der Sensitivitätsanalyse (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,74 [1,04; 2,89]; 0,033) gegenüber Placebo/BSC erhöht.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC in der Hauptanalyse. Das Risiko einer erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes wurde um 49 % (HR [95 %-KI], p-Wert: 0,51 [0,26; 0,99]; 0,0496) gegenüber Placebo/BSC reduziert.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse. Die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze wurde um 88 % in der Hauptanalyse (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,88 [1,27; 2,78]; 0,001) und um 85 % in der Sensitivitätsanalyse (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,85 [1,12; 3,07]; 0,015) gegenüber Placebo/BSC erhöht.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verbesserung des chronischen Schmerzes zu Zyklus 12, Tag 28“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung des chronischen Schmerzes war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC mehr als doppelt so hoch (Hauptanalyse (RR [95 %-KI], p-Wert: 2,09 [1,34; 3,28]; 0,001); Sensitivitätsanalyse (RR [95 %-KI], p-Wert: 2,54 [1,35; 4,80]; 0,002)).

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation) – Verbesserung der Schmerzspitze zu Zyklus 12, Tag 28“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC sowohl in der Hauptanalyse als auch in der Sensitivitätsanalyse. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Schmerzspitze war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC fast doppelt so hoch (Hauptanalyse (RR [95 %-KI], p-Wert: 1,92 [1,24; 2,98]; 0,003)). In der Sensitivitätsanalyse zeigte sich diesbezüglich eine noch höhere Wahrscheinlichkeit (RR [95 %-KI], p-Wert: 2,75 [1,47; 5,14]; 0,001) gegenüber Placebo/BSC.

Für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC mehr als doppelt so hoch (HR [95 %-KI], p-Wert: 2,08 [1,38; 3,13]; 0,002).

Für den Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation – Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC fast doppelt so hoch (HR [95 %-KI], p-Wert: 1,97 [0,96; 4,03]; 0,044).

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 den Endpunkt „Schmerz“ ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC.

Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF

Die Verbesserung der Funktionalität ist von entscheidender Bedeutung, da sie den von Schmerzen betroffenen Patienten ermöglicht, zentrale Aspekte wie Lebensqualität, Selbstständigkeit und soziale Teilhabe nachhaltig zu stärken.

In den Responderanalysen „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um $\geq 0,9$ Punkte“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen für Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

Ein Zusatznutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Ungeachtet dessen zeigte sich in weiteren Auswertungen zum PII-pNF, dass sich das Ausmaß, in dem PN-bedingte Schmerzen die Alltagsfunktionen beeinträchtigten, unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC reduziert werden konnte. Am Ende der randomisierten Phase der Studie **KOMET** ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC bei der Veränderung des PII-pNF-Gesamtscores BSC [42].

Gesundheitszustands anhand EQ-5D VAS

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die Endpunkte „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

Ein Zusatznutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die Endpunkte „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um $\geq 5,85$ Punkte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

Ein Zusatznutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität

In der Studie **KOMET** wurde unter Selumetinib/BSC eine gegenüber Placebo/BSC bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV erzielt. Aufgrund der Reduktion des Tumorzvolumens, der Verbesserung sowohl des Ansprechens als auch von chronischen Schmerzen und Schmerzspitzen ergibt sich für die Endpunktkategorie Morbidität ein beträchtlicher Zusatznutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

NF1 Patienten mit inoperablen symptomatischen PN haben eine Vielzahl Einschränkungen im Alltag und berichten eine niedrige Lebensqualität [74].

PlexiQoL

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die Endpunkte „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um $\geq 2,7$ Punkte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

Die im Rahmen der **KOMET**-Daten durchgeführte psychometrische Analyse hat gezeigt, dass die PlexiQoL-Items (ausschließlich dichotome Antwortmöglichkeiten „ja“ und „nein“) möglicherweise nicht in der Lage sind, genau zwischen Situationen zu unterscheiden, in denen die Teilnehmer eine sehr gute oder eine sehr schlechte Lebensqualität angeben. Weitere Analysen haben gezeigt, dass die Behandlung mit Selumetinib zu einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt und eine etablierte und wirksame Therapie im Anwendungsgebiet darstellt [42].

Ein Zusatznutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

PedsQL

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die Endpunkte „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

Ein Zusatznutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Fazit zur Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“

In der Studie **KOMET** ist ein Zusatznutzen von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC für die Endpunktkategorie „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ nicht belegt.

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

Hinsichtlich UE nach SOC/PT ergaben sich die in Tabelle 4-76 dargestellten statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC (außer „SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen PT: Appetit vermindert“). Dabei handelt es sich im Wesentlichen um Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (wie bspw. Diarrhö), um SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (wie bspw. PT: Dermatitis akneiform) und um SOC: Untersuchungen (wie bspw. PT: Kreatinphosphokinase im Blut erhöht). Bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC/PT war ausschließlich „SOC: Untersuchungen“ statistisch signifikant zuungunsten von Selumetinib/BSC. Dieses UE trat nur bei wenigen Patienten auf.

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 [97].

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 [42].

In der Gesamtsicht 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 [98, 99]. 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.

Fazit zur Endpunktkategorie Sicherheit

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 Tumorvolumens 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.

Subgruppen

Für die wenigen beobachteten statistisch signifikanten Interaktionen fehlen plausible biologische oder medizinische Erklärungen. Insgesamt ergaben sich keine Muster über bestimmte Endpunkte bzw. Subgruppenmerkmale hinweg. Entsprechend zeigen sich im Gesamtbild der durchgeführten Subgruppenanalysen keine fazitrelevanten Effektmodifikationen, weshalb der Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation abgeleitet wird.

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 Studie **KOMET** zeigte sich für Patienten unter Selumetinib ein Anstieg der ORR von 19,7 % (Zyklus 16, Tag 28) auf 23,9 % (finaler Datenschnitt). Insgesamt zeigte sich bei 80 % der Patienten eine Schrumpfung des Tumors. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass unter Selumetinib eine anhaltende Verbesserung bei allen schmerzbezogenen Endpunkten erzielt werden konnte. Ebenso zeigten sich hierzu konsistent Ergebnisse bei Patienten, die vom Placebo-Arm in den Selumetinib-Arm wechselten.

Hinsichtlich des Sicherheitsprofils zeigte sich ein unter Selumetinib im weiteren Studienverlauf gegenüber der randomisierten Studienphase im Wesentlichen konsistentes Sicherheitsprofil. Bei SUE zeigten sich im Zeitverlauf keine nennenswerten Unterschiede, ebenso zeigten sich keine neuen Hinweise bezüglich AESI. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten nicht gehäuft auf. Die UE, die sich bei Patienten ergaben, die ihre Studienmedikation von Placebo auf Selumetinib wechselten, entsprechen dem bekannten Sicherheitsprofil von Selumetinib.

In der Gesamtsicht zeigte sich zum finalen Datenschnitt für die Behandlung mit Selumetinib ein gegenüber der randomisierten Studienphase weiterhin positives Nutzen-Risiko-Verhältnis.

Fazit

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 [42]. Gemäß 5. Kapitel § 5 Abs. 6 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie **KOMET** der höchsten Evidenzstufe Ib [5]. Im Vergleich zu einarmigen Zulassungsstudien anderer MEK1/2-Inhibitoren [90–92] liefert die Studie **KOMET** somit methodisch hochwertigere und darüber hinaus vergleichende Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dies erhöht die Aussagekraft hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Zielpopulation. Da es sich bei NF1-PN um eine seltene Erkrankung handelt, stellt die Generierung von Evidenz in Form einer RCT einen besonderen Gewinn für die Behandlung von NF1-PN dar.

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.

In der RCT **KOMET** konnte gezeigt werden, dass Selumetinib statistisch signifikante Vorteile bezüglich chronischer Schmerzen, Schmerzspitzen, einer Reduktion des Tumorumfanges und des Ansprechens gegenüber Placebo aufweist. Darüber hinaus konnte unter Selumetinib eine statistisch signifikante Reduktion des Tumorumfanges und Verbesserung des Ansprechens erzielt werden. Die Patientenrelevanz der Reduktion des Tumorumfanges wurde im pädiatrischen Anwendungsgebiet vom G-BA bereits anerkannt [16]. Zudem zeigte sich in der Studie **KOMET** ein in der Gesamtsicht gegenüber der initialen Zulassung für Kinder und Jugendliche konsistentes Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitsbedenken.

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 Tumolvolumens) 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.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-104: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Alle Patienten im Anwendungsgebiet	Beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²³, Molenberghs 2010²⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf

²³ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

²⁵ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AstraZeneca. Fachinformation Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln. Stand: Oktober 2025; 2025.
2. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 24.10.2025 zur Änderung der mit dem Beschluss C(2021) 4587 final erteilten bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel für seltene Leiden „Koselugo - Selumetinib“; 2025.
Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20251024167724/dec_167724_de.pdf, aufgerufen am 01.11.2025.

²⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. European Medicines Agency. Orphan Maintenance Assessment Report. Koselugo (selumetinib) Treatment of neurofibromatosis type 1. EU/3/18/2050; 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/koselugo-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf, aufgerufen am 01.11.2025.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-297: Selumetinib zur Behandlung der Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibromen; 2024.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Oktober 2024 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 28.05.2025 B2 in Kraft getreten am 29. Mai 2025; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3830/VerfO_2024-10-17_iK_2025-05-29.pdf, aufgerufen am 01.10.2025.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal: Projekt: GA23-03; Version: 1.0; Stand: 07.03.2024; IQWiG-Berichte – Nr. 1742; DOI: 10.60584/GA23-03; 2024. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga23-03_evaluation-regelhafter-suchen-im-ictrp-search-portal_arbeitspapier_v1-0.pdf, aufgerufen am 01.10.2025.
7. AstraZeneca. Clinical Study Report (DCO2 Primary Analysis): A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET): Selumetinib - D134BC00001; 2024.
8. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - 2.0: A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET): Selumetinib - D134BC00001; 2022.
9. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - 3.0: A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET): Selumetinib - D134BC00001; 2022.
10. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - 4.0: A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET): Selumetinib - D134BC00001; 2023.

11. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan for the Summary of Efficacy of Selumetinib 25 mg/m² bid in Adult Participants with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN): Subgroup Efficacy Analyses: D134BC00001 – ed. 2; 2024.
12. AstraZeneca. Statistical Analysis Plan: A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Patients with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET): D134BC00001 – ed. 4; 2024.
13. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001; 68(5):1110–8. doi: 10.1086/320121.
14. Solomon J, Warren K, Dombi E, Patronas N, Widemann B. Automated detection and volume measurement of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1 using magnetic resonance imaging. *Comput Med Imaging Graph* 2004; 28(5):257–65. doi: 10.1016/j.compmedimag.2004.03.002.
15. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D, Barker FG, Connor S, Evans DG et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology* 2013; 81(21 Suppl 1):S33–40. doi: 10.1212/01.wnl.0000435744.57038.af.
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 (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). Vom 21. Dezember 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10062/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_TrG.pdf, aufgerufen am 06.10.2025.
17. Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2018; 20(12):1643–51. doi: 10.1093/neuonc/noy067.
18. Koerling A-L. No friends 1. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15(50):1–3. doi: 10.1186/s13023-020-1327-7.
19. Wolters PL, Burns KM, Martin S, Baldwin A, Dombi E, Toledo-Tamula MA et al. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *Am J Med Genet A* 2015; 167A(9):2103–13. doi: 10.1002/ajmg.a.37123.
20. Hersh JH, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics* 2008; 121(3):633–42. doi: 10.1542/peds.2007-3364.

21. Wolkenstein P, Chaix Y, Entz Werle N, Amini-Adle M, Barbarot S, Boileau C et al. French cohort of children and adolescents with neurofibromatosis type 1 and symptomatic inoperable plexiform neurofibromas: CASSIOPEA study. *Eur J Med Genet* 2023; 66(5):104734. doi: 10.1016/j.ejmg.2023.104734.
22. Fournier H, Calcagni N, Morice-Picard F, Quintard B. Psychosocial implications of rare genetic skin diseases affecting appearance on daily life experiences, emotional state, self-perception and quality of life in adults: a systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2023; 18(39):1–44. doi: 10.1186/s13023-023-02629-1.
23. Wolters PL, Martin S, Merker VL, Gardner KL, Hingtgen CM, Tonsgard JH et al. Patient-reported outcomes in neurofibromatosis and schwannomatosis clinical trials. *Neurology* 2013; 81(Suppl 1):S6-14. doi: 10.1212/01.wnl.0000435747.02780.bf.
24. Farschtschi S, Vaassen P, Kluwe L, Hartung T, Salamon J, Rosenbaum T. Altersadaptierte Diagnose und Versorgung der Neurofibromatose Typ 1. *Dtsch Arztebl Int* 2025; 122(3):71–6. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0257.
25. Mautner VF, Hartmann M, Kluwe L, Friedrich RE, Fünsterer C. MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neuroradiology* 2006; 48:160–5. doi: 10.1007/s00234-005-0033-4.
26. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007; 44:81–8. doi: 10.1136/jmg.2006.045906.
27. Anand R, Yadav DS, Yadav V, Yadav D, Bhatia D. Plexiform neurofibroma in a 16-year-old girl. *Radiol Case Rep* 2012; 7(3):708. doi: 10.2484/rcr.v7i3.708.
28. Jayachandran D, Sunantha S, Gopalaiah H, Veeraraghavan G. Plexiform neurofibromatosis involving face and oral cavity. *Journal of oral and maxillofacial pathology* 2014; 18(1):114–7. doi: 10.4103/0973-029X.131932.
29. Avery RA, Katowitz JA, Fisher MJ, Heidary G, Dombi E, Packer RJ et al. Orbital/Peri-Orbital Plexiform Neurofibromas in Children with Neurofibromatosis Type 1: Multidisciplinary Recommendations for Care. *Ophthalmology* 2017; 124(1):123–32. doi: 10.1016/j.optha.2016.09.020.
30. Granström S, Langenbruch A, Augustin M, Mautner V-F. Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: impact of disease visibility on body image. *Dermatology* 2012; 224:160–7. doi: 10.1159/000337548.
31. Fekih-Romdhane F, Othman S, Sahnoun C, Helayem S, Abbes Z, Bouden A. Manifestations anxieuses dans la neurofibromatose type 1 : à propos d'un cas. *Archives de pediatrie* 2015; 22(9):956–60. doi: 10.1016/j.arcped.2015.06.004.
32. Cohen JS, Levy HP, Sloan J, Dariotis J, Biesecker BB. Depression among adults with neurofibromatosis type 1: prevalence and impact on quality of life. *Clin Genet* 2015; 88(5):425–30. doi: 10.1111/cge.12551.

33. Ejerskov C, Farholt S, Nielsen FSK, Berg I, Thomasen SB, Udipi A et al. Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study. *Oncol Ther* 2023; 11:97–110. doi: 10.1007/s40487-022-00213-4.
34. Dogra BB, Rana KS. Facial plexiform neurofibromatosis: A surgical challenge. *Indian Dermatol Online J* 2013; 4(3):195–8. doi: 10.4103/2229-5178.115515.
35. Yohay KH, Newton HB. Overview of Plexiform Neurofibromas in NF1; 2020. Verfügbar unter: <https://www.onclive.com/view/overview-of-plexiform-neurofibromas-in-nf1>, aufgerufen am 06.10.2025.
36. Kitano D, Osaki T, Nakasone M, Nomura T, Hashikawa K, Terashi H. Two cases of debulking surgery for lower limb diffuse plexiform neurofibroma with transcatheter arterial embolisation. *Int J Surg Case Rep* 2019; 55:132–5. doi: 10.1016/j.ijscr.2019.01.018.
37. Kolker S, Wunder JS, Roche-Nagle G. Hybrid resection of a giant thigh plexiform neurofibroma. *Int J Surg Case Rep* 2015; 8:1–4. doi: 10.1016/j.ijscr.2015.01.015.
38. Hu X, Bogari M, Tan A, Gao X, Gao Y, Chen H et al. Initial Exploration on Temporal Branch of Facial Nerve Function Preservation in Plexiform Neurofibroma Resection. *J Craniofac Surg* 2016; 27(6):1589–92. doi: 10.1097/SCS.00000000000002842.
39. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. 1998 Oct 2 [Updated 2025 Apr 3]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® 2025.
40. Setabutr D, Perez MR, Truong MT, Senders CW, Rubinstein BK. Neurofibromatosis of the larynx causing stridor and sleep apnea. *Am J Otolaryngol* 2014; 35(5):631–5. doi: 10.1016/j.amjoto.2014.04.009.
41. Darrigo Junior LG, Ferraz VEdF, Cormedi MCV, Araujo LHH, Magalhães MPS, Carneiro RC et al. Epidemiological profile and clinical characteristics of 491 Brazilian patients with neurofibromatosis type 1. *Brain Behav* 2022; 12(6):e2599. doi: 10.1002/brb3.2599.
42. Chen AP, Coyne GO, Wolters PL, Martin S, Farschtschi S, Blanco I 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(10496):2217–30. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00986-9.
43. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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)). Vom 21. Dezember 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6346/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_BAnz.pdf, aufgerufen am 06.10.2025.

44. 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 SGB V Cemiplimab (neues Anwendungsgebiet: Basalzellkarzinom, lokal fortgeschritten oder metastasiert). Vom 20. Januar 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8181/2022-01-20_AM-RL-XII_Cemiplimab_D-706_TrG.pdf, aufgerufen am 01.10.2025.
45. Al Ghriwati N, Struemp K, Martin S, Little P, Baker M, Levine J et al. Development of patient reported outcome measures assessing tumor pain intensity and tumor pain interference for individuals with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: qualitative findings. J Patient Rep Outcomes 2025; 9(46). doi: 10.1186/s41687-025-00877-2.
46. Chou R, Turner JA, Devine EB, Hansen RN, Sullivan SD, Blazina I et al. The effectiveness and risks of long-term opioid therapy for chronic pain: a systematic review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. Ann Intern Med 2015; 162(4):276–86. doi: 10.7326/M14-2559.
47. Bergqvist C, Servy A, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Combemale P, Wolkenstein P. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. Orphanet J Rare Dis 2020; 15(37). doi: 10.1186/s13023-020-1310-3.
48. Heaney A, Wilburn J, Langmead S, Blakeley J, Huson S, Jim C et al. A qualitative study of the impact of plexiform neurofibromas on need fulfilment in adults with neurofibromatosis type 1. SAGE Open Med 2019; 7:1-9. doi: 10.1177/2050312119829680.
49. Yoo HK, Porteous A, Ng A, Haria K, Griffiths A, Lloyd A et al. Impact of neurofibromatosis type 1 with plexiform neurofibromas on the health-related quality of life and work productivity of adult patients and caregivers in the UK: a cross-sectional survey. BMC Neurol 2023; 23(419). doi: 10.1186/s12883-023-03429-7.
50. Fjermestad KW, Nyhus L, Kanavin ØJ, Heiberg A, Hoxmark LB. Health Survey of Adults with Neurofibromatosis 1 Compared to Population Study Controls. J Genet Couns 2018; 27(5):1102–10. doi: 10.1007/s10897-018-0229-5.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Selumetinib. Nutzenbewertung nach Fristablauf [Datum der Veröffentlichung: 2. Oktober 2023]; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6801/2023-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Selumetinib_D-959.pdf, aufgerufen am 08.10.2025.
52. Alexion Pharma. Psychometric analyses of the Pain Intensity – Plexiform Neurofibromas (PAINS-pNF) scores: Psychometric report – version 3.0; 2024.

53. Adeyemi A, Wolters PL, Norquist J, McMurtry E, Yang X, Martin S et al. Psychometric Validation of the PAINS-pNF Target Plexiform Neurofibroma (PN) Pain Severity Score Using Data from KOMET (NCT04924608): Poster presented at ISPOR Europe 2024 [Poster and Supplementary material]; 2024. Verfügbar unter: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2024/isporeurope24adeyemimsr8poster144359-pdf.pdf?sfvrsn=d1c8c24d_0, aufgerufen am 15.09.2025.
54. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences (Revised ed.). Second edition. New York: Academic Press; 1977, aufgerufen am 14.10.2025.
55. World Health Organization. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization; 2018, aufgerufen am 14.10.2025.
56. Schlereth T. et al. Diagnose und nicht interventionelle Therapie neuropathischer Schmerzen: S2k-Leitlinie [Version 1.3]; 2019. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-114l_S2k_Diagnose-nicht-interventionelle-Therapie-neuropathischer-Schmerzen_2023-07-abgelaufen.pdf, aufgerufen am 05.09.2025.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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): Abemaciclib (Neubewertung nach Fristablauf: Mammakarzinom, HR+, HER2-, Kombination mit Fulvestrant). Vom 19. Mai 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5433/2022-05-19_AM-RL-XII_Abemaciclib_D-754_BAnz.pdf, aufgerufen am 05.09.2025.
58. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Selumetinib [Datum der Veröffentlichung: 15. November 2021]; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-714.pdf, aufgerufen am 05.09.2025.
59. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Avapritinib. Neues Anwendungsgebiet: Indolente systemische Mastozytose [Datum der Veröffentlichung: 2. April 2024]; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7365/2024-01-01_Nutzenbewertung-G-BA_Avapritinib_D-1011.pdf, aufgerufen am 05.09.2025.
60. Fjermestad KW. Health complaints and work experiences among adults with neurofibromatosis 1. Occupational medicine 2019; 69(7):504–10. doi: 10.1093/occmed/kqz134.

61. Alexion Pharma. Psychometric analyses of the Pain Interference Index - Plexiform Neurofibromas (PII-pNF): Psychometric report - version 3.0; 2024.
62. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-5L User Guide: Version 3.0 - Updated September 2019; 2019. Verfügbar unter: <https://euroqol.org/wp-content/uploads/2023/11/EQ-5D-5LUserguide-23-07.pdf>, aufgerufen am 06.10.2025.
63. Weitz I, Meyers G, Lamy T, Cahn J-Y, Uranga MT, García Vela JA et al. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Intern Med J 2013; 43(3):298–307. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02924.x.
64. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, aufgerufen am 13.10.2025.
65. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 4.3.2025 I Nr. 75: Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV); 2025. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, aufgerufen am 13.10.2025.
66. Greiner W, Claes C, Busschbach JJV, Schulenburg J-MG von der. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. Eur J Health Econ 2005; 6(2):124–30. doi: 10.1007/s10198-004-0264-z.
67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Sacituzumab govitecan (neues Anwendungsgebiet: Mammakarzinom, HR+, HER2-, mind. 3 Vortherapien). Vom 15. Februar 2024; 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6474/2024-02-15_AM-RL-XII_Sacituzumab-govitecan_D-965_BAnz.pdf, aufgerufen am 07.10.2025.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung Dossierbewertung für Orphan Drugs Ramucirumab von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ramucirumab [Datum der Veröffentlichung: 4. Mai 2015]; 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-785/2015-05-04_Nutzenbewertung_G-BA_Ramucirumab_ausgetauscht-am-2015-05-18.pdf, aufgerufen am 07.10.2025.
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Danicopan [Datum der Veröffentlichung: 2. September 2024]; 2024. Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7731/2024-06-01_Nutzenbewertung-G-BA_Danicopan_D-1066.pdf, aufgerufen am 05.09.2025.
70. Northwestern University. HealthMeasures: Transforming how health is measured; 2023. Verfügbar unter: <https://www.healthmeasures.net/>, aufgerufen am 07.10.2025.
 71. Wolters PL, Martin S, Merker VL, Tonsgard JH, Solomon SE, Baldwin A et al. Patient-reported outcomes of pain and physical functioning in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology* 2016; 87(Suppl 1):S4-S12. doi: 10.1212/WNL.0000000000002927.
 72. Cella D, Riley W, Stone A, Rothrock N, Reeve B, Yount S et al. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005-2008. *J Clin Epidemiol* 2010; 63(11):1179–94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.011.
 73. Alexion Pharma. Psychometric analyses of the Plexiform neurofibromas Quality of Life measure (PlexiQoL): Psychometric report - version 3.0; 2024.
 74. Heaney A, Wilburn J, Rouse M, Langmead S, Blakeley JO, Huson S et al. The development of the PlexiQoL: A patient-reported outcome measure for adults with neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8(12). doi: 10.1002/mgg3.1530.
 75. Poplasky D, Young JN, Tai H, Rivera-Oyola R, Gulati N, Brown RM. Dermatologic Manifestations of Neurofibromatosis Type 1 and Emerging Treatments. *Cancers (Basel)* 2023; 15(10). doi: 10.3390/cancers15102770.
 76. Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol* 2016; 18(5):624–38. doi: 10.1093/neuonc/nov200.
 77. Nutakki K, Hingtgen CM, Monahan P, Varni JW, Swigonski NL. Development of the adult PedsQL™ neurofibromatosis type 1 module: initial feasibility, reliability and validity. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11(21). doi: 10.1186/1477-7525-11-21.
 78. Fleming J, Morgan O, Wong C, Schlub TE, Berman Y. Characterization of health concerns in people with neurofibromatosis type 1. *Mol Genet Genomic Med* 2023; 11(1):e2077. doi: 10.1002/mgg3.2077.
 79. Vranceanu A-M, Merker VL, Park E, Plotkin SR. Quality of life among adult patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and schwannomatosis: a systematic review of the literature. *J Neurooncol* 2013; 114(3):257–62. doi: 10.1007/s11060-013-1195-2.
 80. Nutakki K, Varni JW, Swigonski NL. PedsQL Neurofibromatosis Type 1 Module for children, adolescents and young adults: feasibility, reliability, and validity. *J Neurooncol* 2018; 137(2):337–47. doi: 10.1007/s11060-017-2723-2.
 81. 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): Odevixibat (progressive familiäre intrahepatische Cholestase). Vom 3. März 2022; 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8324/2022-03-03_AM-RL_XII_Odevixibat_D-725_TrG.pdf, aufgerufen am 05.09.2025.
82. 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. Lumasiran (Hyperoxalurie). Vom 1. Juli 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7656/2021-07-01_AM-RL-XII_Lumasiran_D-622_TrG.pdf, aufgerufen am 05.09.2025.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Dokumentvorlage: Anhang 7: Anlage II.6 – Modul 4 -Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen; 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-5932/2025-07-17_VerfO_Aenderung-EU-HTA_Anhang-7.pdf, aufgerufen am 06.10.2025.
84. O'Sullivan Coyne GH, Gross AM, Dombi E, Tibery C, Carbonell A, Takebe N et al. Phase II trial of the MEK 1/2 inhibitor selumetinib (AZD6244, ARRY-142886 Hydrogen Sulfate) in adults with neurofibromatosis type 1 (NF1) and inoperable plexiform neurofibromas (PN). *J Clin Oncol* 2020; 38(15_suppl):3612. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3612.
85. Clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Selumetinib in Adults With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET): Study Details; 2024. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924608>, aufgerufen am 13.10.2025.
86. EU Clinical Trials. A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double blind, Placebo controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET); 2025. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005607-39, aufgerufen am 13.10.2025.
87. CTIS. Efficacy and Safety of Selumetinib in Adults with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas: 2023-507336-20-00; 2025. Verfügbar unter: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507336-20-00>, aufgerufen am 27.10.2025.
88. ICTRP WHO. A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET) - KOMET; 2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005607-39-ES>, aufgerufen am 08.10.2025.

89. Santoro C, Servedio M, Diana MC, Russo I, Arkhangelskaya E, Piccolo G et al. Real-world experience with selumetinib in children with neurofibromatosis type 1: a multicentric retrospective study. *J Neurooncol* 2025. doi: 10.1007/s11060-025-05197-5.
90. Clinicaltrials.gov. Phase II Study of Binimetinib in Children and Adults With NF1 Plexiform Neurofibromas (NF108-BINI): NCT03231306; 2025. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03231306>, aufgerufen am 01.10.2025.
91. Moertel CL, Hirbe AC, Shuhaiber HH, Bielamowicz K, Sidhu A, Viskochil D 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):716–29. doi: 10.1200/JCO.24.01034.
92. Fisher MJ, Shih C-S, Rhodes SD, Armstrong AE, Wolters PL, Dombi E et al. Cabozantinib for neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas: a phase 2 trial. *Nat Med* 2021; 27(1):165–73. doi: 10.1038/s41591-020-01193-6.
93. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, Pancza P, Avery RA, Berman Y et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med* 2021; 23(8):1506–13. doi: 10.1038/s41436-021-01170-5.
94. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol* 2023; 25(10):1883–94. doi: 10.1093/neuonc/noad086.
95. Matthies C, Antoniadis G, Dengler N, Heinen C, König R, Weiland J et al. Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren: S2k-Leitlinie; 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/008-024l_S2k_Diagnostik-Therapie-peripherer-Nerventumoren_2022-12.pdf, aufgerufen am 06.10.2025.
96. 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. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101818.
97. Zhao Y, Adjei AA. The clinical development of MEK inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2014; 11(7):385–400. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.83.
98. Azizi AA, Hargrave D, Passos J, Wolkenstein P, Rosenbaum T, Santoro C et al. Consensus recommendations on management of selumetinib-associated adverse events in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Pract* 2024; 11(5):515–31. doi: 10.1093/nop/npae038.
99. Klesse LJ, Jordan JT, Radtke HB, Rosser T, Schorry E, Ullrich N et al. The Use of MEK Inhibitors in Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumors and Management of Toxicities. *Oncologist* 2020; 25(7):e1109–e1116. doi: 10.1634/theoncologist.2020-0069.
100. Anderson JL, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1. *Handb Clin Neurol* 2015; 132:75–86. doi: 10.1016/B978-0-444-62702-5.00004-4.

101. Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics* 2019; 143(5). doi: 10.1542/peds.2019-0660.
102. Jensen SE, Patel ZS, Listernick R, Charrow J, Lai J-S. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. *J Clin Psychol Med Settings* 2019; 26(3):259–70. doi: 10.1007/s10880-018-9584-5.
103. Allen TM, Struempf KL, Toledo-Tamula MA, Wolters PL, Baldwin A, Widemann B et al. The Relationship Between Heart Rate Variability, Psychological Flexibility, and Pain in Neurofibromatosis Type 1. *Pain Pract* 2018; 18(8):969–78. doi: 10.1111/papr.12695.
104. Buono FD, Grau LE, Sprong ME, Morford KL, Johnson KJ, Gutmann DH. Pain symptomology, functional impact, and treatment of people with Neurofibromatosis type 1. *J Pain Res* 2019; 12:2555–61. doi: 10.2147/JPR.S209540.
105. Wang S-C, Chen Y-C, Lee C-H, Cheng C-M. Opioid Addiction, Genetic Susceptibility, and Medical Treatments: A Review. *Int J Mol Sci* 2019; 20(17). doi: 10.3390/ijms20174294.
106. Faculty of pain medicine. Management of opioid related side effects; 2025. Verfügbar unter: <https://fpm.ac.uk/opioids-aware-clinical-use-opioids/management-opioid-related-side-effects>, aufgerufen am 27.10.2025.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)	
Datum der Suche	20.08.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Box 3.b, Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies) (Cochrane Handbook Version 6.4, 2023)	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	Neurofibromatosis 1 [mesh]	11.283
2	neurofibromatos* [tiab] OR NF1 [tiab] OR NFI [tiab] OR "NF-1" [tiab] OR "NF-I" [tiab] OR Recklinghausen* [tiab]	24.872
3	#1 OR #2	26.211
4	Neurofibroma, Plexiform [mesh]	795
5	plexiform* [tiab] OR PN [tiab] OR PNs [tiab] OR PNF [tiab] OR PNFs [tiab] OR elephantiasis [tiab]	53.412
6	#4 OR #5	53.481
7	Selumetinib OR Koselugo OR AZD6244 OR "AZD-6244" OR "AZD 6244" OR ARRY142886 OR "ARRY-142886" OR "ARRY 142886" OR "MK5618" OR "MK-5618" OR "MK 5618" OR L01EE04	1.038
8	"AZD 6244" [Supplementary Concept]	505
9	#7 OR #8	1.038
10	randomized controlled trial [pt]	645.381
11	controlled clinical trial [pt]	736.192
12	randomized [tiab]	773.481
13	placebo [tiab]	268.846
14	clinical trials as topic [mesh:noexp]	205.522
15	randomly [tiab]	467.951
16	trial [ti]	343.471
17	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	1.723.402
18	animals [mh] NOT humans [mh]	5.364.172
19	#17 NOT #18	1.590.700
20	#3 AND #6 AND #9 AND #19	11

Datenbankname		EMBASE
Suchoberfläche		Ovid SP (http://ovidsp.ovid.com/)
Datum der Suche		01.09.2025
Zeitsegment		1974 to 2025 August 28
Suchfilter		Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE AND EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.
#	Suchbegriffe	Treffer
1	exp neurofibromatosis type 1/	7.669
2	(neurofibromatos* or NF1 or NFI or "NF-1" or "NF-I" or Recklinghausen*).ti,ab.	32.387
3	1 or 2	33.778
4	(plexiform* or PN or PNs or PNF or PNFs or elephantiasis).ti,ab.	90.882
5	(Selumetinib or Koselugo or AZD6244 or "AZD-6244" or "AZD 6244" or ARRY142886 or "ARRY-142886" or "ARRY 142886" or "MK5618" or "MK-5618" or "MK 5618" or L01EE04).af.	4.962
6	selumetinib/	4.814
7	5 or 6	4.962
8	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2.789.810
9	3 AND 4 AND 7 AND 8	13

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	The Cochrane Library (https://www.cochranelibrary.com)	
Datum der Suche	20.08.2025	
Zeitsegment	n. a.	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet. Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ berücksichtigt.	
#	Suchbegriffe	Treffer
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	94
2	Neurofibromatos* OR NF1 OR NF-1 OR NFI OR NF-I OR Recklinghausen*	496
3	#1 OR #2	496
4	Plexiform* OR PN OR PNs OR PNF OR PNFs OR elephantiasis	10.611
5	MeSH descriptor: [Neurofibroma, Plexiform] explode all trees	15
6	#4 OR #5	10.611
7	Selumetinib OR Koselugo OR AZD6244 OR "AZD-6244" OR "AZD 6244" OR ARRY142886 OR "ARRY-142886" OR "ARRY 142886" OR "MK5618" OR "MK-5618" OR "MK 5618" OR L01EE04	181
8	#3 AND #6 AND #7	13
9	Trials	13

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	21.08.2025
Suchstrategie	<u>Condition/disease:</u> Plexiform Neurofibroma OR neurofibromatosis <u>Intervention/treatment:</u> Selumetinib OR Koselugo OR AZD6244 OR "AZD-6244" OR "AZD 6244" OR ARRY142886 OR "ARRY-142886" OR "ARRY 142886" OR "MK5618" OR "MK-5618" OR "MK 5618" OR L01EE04
Treffer	32

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	21.08.2025
Suchstrategie	(Selumetinib OR Koselugo OR AZD6244 OR "AZD-6244" OR "AZD 6244" OR ARRY142886 OR "ARRY-142886" OR "ARRY 142886" OR "MK5618" OR "MK-5618" OR "MK 5618" OR L01EE04) AND (plexiform* OR neurofibroma* OR NF1)
Treffer	6

Studienregister	Clinical Trials Information System
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)
Datum der Suche	21.08.2025
Suchstrategie	Plexiform Neurofibroma, neurofibromatosis, Selumetinib, Koselugo, AZD6244, AZD-6244, AZD 6244, ARRY142886, ARRY-142886, ARRY 142886, MK5618, MK-5618, MK 5618, L01EE04
Treffer	10

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
01	clinicaltrials.gov. Selumetinib in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Low Grade Glioma. NCT01089101 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01089101 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. AZD6244 Hydrogen Sulfate for Children With Nervous System Tumors. NCT01362803 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01362803 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. Intermittent Dosing Of Selumetinib In Childhood NF1 Associated Tumours. NCT03326388 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03326388 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. Low-dose Selumetinib for the Treatment of Plexiform Neurofibromas in Chinese Children. NCT06763315 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06763315 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK1/2) Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in People With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST). NCT03109301 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03109301 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. MEK 1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas. NCT02407405 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fort-laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02407405 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	
07	clinicaltrials.gov. SARC031: MEK Inhibitor Selumetinib (AZD6244) in Combination With the mTOR Inhibitor Sirolimus for Patients With Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. NCT03433183 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03433183 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
08	clinicaltrials.gov. Selumetinib in Treating Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Cutaneous Neurofibroma. NCT02839720 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02839720 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. Trial of Selumetinib in Patients With Neurofibromatosis Type II Related Tumors. NCT03095248 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03095248 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Bioavailability and Food Effect of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Participants. NCT03649165 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03649165 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. Trial of Selumetinib and Bromodomain Inhibitor With Durvalumab for Sarcomas. NCT05253131 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05253131 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. A Study of Selumetinib in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). NCT04590235 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04590235 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Selumetinib for the Prevention of Plexiform Neurofibroma Growth in NF Type 1. NCT06188741 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06188741 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Study of Cabozantinib With Selumetinib for Plexiform Neurofibromas. NCT06502171 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06502171 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. Real-World Treatment Study of Koselugo (Selumetinib). NCT06360406 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fort-laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06360406 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	
16	clinicaltrials.gov. A Study to Compare Treatment With the Drug Selumetinib Alone Versus Selumetinib and Vinblastine in Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Glioma. NCT04576117 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576117 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. A Study of the Drugs Selumetinib Versus Carboplatin/Vincristine in Patients With Neurofibromatosis and Low-Grade Glioma. NCT03871257 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03871257 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A8, Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse
18	clinicaltrials.gov. Observational Study to Evaluate the Effect and Safety of Selumetinib in Pediatric Patients With NF1-PNs. NCT06175637 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06175637 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1. NCT03259633 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03259633 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. A Study of the Drugs Selumetinib vs. Carboplatin and Vincristine in Patients With Low-Grade Glioma. NCT04166409 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04166409 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Selumetinib in Chinese Paediatric With Post-operative NF1-PNs, PhaseII, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. NCT05825365 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05825365 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. US Selumetinib Registry. NCT05683678 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05683678 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. Phase I Study to Assess the Effect of Food on the PK and Gastrointestinal Tolerability of Selumetinib in Adolescent Children With Neurofibromatosis Type 1 Related Plexiform Neurofibromas. NCT05101148 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05101148 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt

Fort-laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
24	clinicaltrials.gov. Non-interventional Study of Patients With PN NF1 Starting Selumetinib in Russia. NCT05891847 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05891847 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. Selumetinib Paediatric NF1 Japan Study. NCT04495127 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04495127 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years With NF1-related Symptomatic, Inoperable PN. NCT05309668 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05309668 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Early Phase Study Evaluating MEK and MDM2 Inhibition in Patients With NF1 and MPNST. NCT06735820 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06735820 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. Systematically Assessing Changes in Plexiform Neurofibroma Related Disfigurement From Photographs of Subjects With Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Clinical Trial. NCT04879160 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04879160 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. Clinical Study on the Treatment of Type I Neurofibromatosis With Smetinib Hydrosulfate Capsule. NCT06620354 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06620354 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. The Clinical Study of the Treatment of Patients With Type I Neurofibromatosis With Smetinib Hydrosulfate Capsule. NCT06621082 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06621082 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. PASS of Paediatric Patients Initiating Selumetinib. NCT05388370 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388370 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt

Fort-laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
EU Clinical Trials Register		
32	EU-CTR. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neur.... 2020-005648-52 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005648-52 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
33	EU-CTR. 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 Neurofibr.... 2020-005608-20 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005608-20 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
34	EU-CTR. A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase(MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable.... 2016-000847-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000847-16 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
35	EU-CTR. International phase I/II expansion trial of the MEK inhibitor selumetinib in combination with dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory RAS-pathway mutated paediatric and adult Acute L.... 2016-003904-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003904-29 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
36	EU-CTR. A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic path.... 2017-002635-41 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002635-41 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Fort-laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
Clinical Trials Information System (CTIS)		
37	CTIS. A Phase I, Single-Arm, Sequential Study to Evaluate the Effect of Food on the Gastrointestinal Tolerability and Pharmacokinetics of Selumetinib after Multiple Doses in Adolescent Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Plexiform Neurofibromas (PN). 2024-517216-29-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517216-29-00 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt
38	CTIS. 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).. 2023-506357-38-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506357-38-00 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt
39	CTIS. An Open-label Study to check Safety, Tolerability and medication behaviour of a capsule with AZD6244 in Patients with Advanced Solid Malignancies. 2022-500685-10-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500685-10-00 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt
40	CTIS. Phase 2a non-commercial and non-randomized intervention study evaluating the efficacy of crizotinib in the treatment of children with severe type 2 neurofibromatosis, in particular those excluded from surgery and / or radiotherapy. 2024-516607-16-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516607-16-00 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A5, Studientypen nicht erfüllt
41	CTIS. Trametinib in neurofibromatosis type 1 related symptomatic plexiform neurofibromas. 2024-516593-30-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-516593-30-00 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
42	CTIS. Clinical utility of a next generation sequencing-based “oncochip” for therapeutic decision in metastatic breast cancer. Study SHARP. 2024-513934-40-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513934-40-00 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt

Fort-laufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
43	CTIS. (NFPET) ‘89Zr-Bevacizumab PET/CT imaging of vestibular schwannomas for the prediction of bevacizumab treatment effect in patients with symptomatic neurofibromatosis type 2. 2024-512860-75-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-512860-75-00 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt
44	CTIS. Safety and Efficacy of multiple doses of the PAINLESS Nerve Growth Factor CHF6467 in paediatric subjects with Optic Pathway Glioma (OPG). A randomized clinical trial (RCT). 2024-515753-16-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-515753-16-00 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A2, Intervention nicht erfüllt
45	CTIS. A Biomarker-Directed Phase 2 Platform Study in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer whose Disease has Progressed on First-Line Osimertinib Therapy (ORCHARD). 2023-504624-25-00 [Internet]. Adresse: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504624-25-00 . Aufgerufen am: 21.08.2025.	A1, Patienten-population nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-105 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-105 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation									
Studienziel											
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Das Ziel der Phase-III-Studie KOMET ist der Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib (Behandlungsarm) gegenüber Placebo (Kontrollarm) bei erwachsenen Patienten mit NF1 und symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN). <u>Hypothese primärer Endpunkt (ORR)</u> $H_0: ORR_{\text{Selumetinib}} = ORR_{\text{Placebo}}$ $H_1: ORR_{\text{Selumetinib}} \neq ORR_{\text{Placebo}}$ Die Bewertung von ORR erfolgt zum Ende von Zyklus 16. <u>Hypothese erster zentraler sekundärer Endpunkt (PAINS-pNF)</u> $H_0: \mu_{\text{Pain, Selumetinib}} - \mu_{\text{Pain, Placebo}} = 0$ $H_1: \mu_{\text{Pain, Selumetinib}} - \mu_{\text{Pain, Placebo}} \neq 0$ μ_{Pain} = Mittlere Änderung zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn <u>Hypothese zweiter zentraler sekundären Endpunkt (PlexiQoL)</u> $H_0: \mu_{\text{QoL, Selumetinib}} - \mu_{\text{QoL, Placebo}} = 0$ $H_1: \mu_{\text{QoL, Selumetinib}} - \mu_{\text{QoL, Placebo}} \neq 0$ μ_{QoL} = Mittlere Änderung zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn									
Methoden											
3	Studiendesign										
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Phase-III-Studie KOMET ist eine multizentrische, internationale Studie mit parallelem, randomisiertem, doppelblindem, placebo-kontrolliertem, zweiarmigem Design zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib bei erwachsenen Patienten mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN. Es war geplant etwa 146 Patienten nach einer bis zu 28-tägigen Screeningperiode zu randomisieren. Die Randomisierung erfolgt im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Studienarme: • Behandlungsarm A: Selumetinib 25 mg/m² oral BID • Kontrollarm B: Placebo oral BID									
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Im Folgenden werden die wesentlichen Änderungen des Studienprotokolls aufgeführt. Nicht wesentliche Änderungen sind den einzelnen Protokollversionen zu entnehmen [8–10]. <table border="1"> <tr> <th colspan="3">Änderungen des Studienprotokolls Version 2.0</th></tr> <tr> <th>Nummer und Titel des Abschnitts</th><th>Beschreibung der Änderung</th><th>Kurze Begründung</th></tr> <tr> <td>Abschnitt 1.1, Zusammenfassung,</td><td>Änderung des primären Endpunkts</td><td>FDA-Empfehlung</td></tr> </table>	Änderungen des Studienprotokolls Version 2.0			Nummer und Titel des Abschnitts	Beschreibung der Änderung	Kurze Begründung	Abschnitt 1.1, Zusammenfassung,	Änderung des primären Endpunkts	FDA-Empfehlung
Änderungen des Studienprotokolls Version 2.0											
Nummer und Titel des Abschnitts	Beschreibung der Änderung	Kurze Begründung									
Abschnitt 1.1, Zusammenfassung,	Änderung des primären Endpunkts	FDA-Empfehlung									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Abschnitt 3, Tabelle 4, Ziele und Endpunkte, Abschnitt 9.1, Statistische Hypothesen, Abschnitt 9.2, Bestimmung der Stichprobengröße, Abschnitt 9.4, Statistische Analysen	(ORR-Bewertung) zu einem formalen Hypothesentest, der Selumetinib und Placebo vergleicht. Der vorherige primäre Endpunkt (ORR-Bewertung von Selumetinib) wurde zu einem sekundären Endpunkt geändert. Aktualisierung der Abschnitte zu statistischen Analysen, einschließlich der Multiplen-Test-Prozedur (MTP), um die Änderungen widerzuspiegeln.	
		Abschnitt 1.1, Zusammenfassung, Abschnitt 4.1, Studiendesign und allgemeine Durchführung	Zusätzlicher Datenschnitt hinzugefügt	Aufgrund der Revision der Interims-analyse
		Abschnitt 1.1, Zusammenfassung, Abschnitt 4.1, Studiendesign und allgemeine Durchführung	Verlängerung der Dauer des placebo-kontrollierten Zeitraums von 8 auf 12 Zyklen	Um einen robusten Vergleich der ORR zwischen den Behandlungsarmen am Ende von Zyklus 16 zu ermöglichen
		Abschnitt 1.1, Zusammenfassung, Abschnitt 4.1, Studiendesign, Abschnitt 4.2, Wissenschaftliche Rationale des Studiendesigns, Abschnitt 9.1, Statistische	Der Zeitpunkt der Primäranalyse wurde von 12 Monaten nachdem der letzte Teilnehmer seine Dosis erhalten hat zum Ende von Zyklus 16 geändert.	Es sind mindestens 16 Follow-up-Zyklen erforderlich, um einen aussagekräftigen Vergleich der ORR zwischen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		Hypothesen, Abschnitt 9.4.2.1.3, Analysemethoden		Selumetinib und Placebo durchzuführen.
		Abschnitt 1.3, Prüfplan, Tabelle 1 und Tabelle 2	Zusätzliche Zeitpunkte für PGIS/PGIC, Prüfarztbewertung von Änderungen der Schmerzmedikation, AEs und Begleitmedikationen hinzugefügt	Aufgrund der verlängerten Dauer des placebo-kontrollierten Zeitraums
		Abschnitt 1.3, Prüfplan Tabelle 1 und Abschnitt 8.2.6 Klinische Laboruntersuchungen zur Sicherheit	Schwangerschaftstests wurden von jeder Visite auf durchgängig jeden Zyklus umgestellt	Die Studienpopulation besteht aus Erwachsenen, einschließlich Frauen im gebärfähigen Alter, was sich von früheren Studien unterscheidet.
		Abschnitt 1.1, Zusammenfassung, Abschnitt 4.1, Studiendesign, Abschnitt 9.2, Bestimmung der Stichprobengröße	Hinzugefügt wurde, dass, wenn erwartet wird, dass 20 % oder mehr der Teilnehmer vor dem Ende von Zyklus 16 aus anderen Gründen als Progression ausscheiden, die Rekrutierung – vorbehaltlich der Rekrutierungsraten – fortgesetzt wird, um mindestens 50 % der Gesamtanzahl der ausgeschiedenen Teilnehmer erneut zu randomisieren.	Um sicherzustellen, dass der primäre Endpunkt adäquat gepowert ist.
		Abschnitt 5.1, Einschlusskriterium 2	Aktualisierte NF1-Diagnosekriterien	Um mit der aktuellen Leitlinie (Legius et al. 2021)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
				übereinzustimmen
		Abschnitt 9.5, Interimsanalyse	Geänderte Interimsanalyse	Um frühere Daten mit guter Power für den ersten und die zentralen sekundären Endpunkte zu liefern
		Änderungen des Studienprotokolls Version 4.0		
		Nummer und Titel des Abschnitts	Beschreibung der Änderung	Kurze Begründung
		Abschnitt 1.1, Abschnitt 3, Abschnitt 9.4.2.1	Berücksichtigung von Intercurrent Events für den primären Estimand	Gemäß ICH E9 (R1) Addendum
		Abschnitt 1.1, Abschnitt 3, Abschnitt 9.4.2.2.1	Aktualisierung des ersten zentralen sekundären Estimands	Um auf regulatorische Rückmeldungen einzugehen
		Abschnitt 1.1, Abschnitt 3, Abschnitt 9.4.2.2.2	Erweiterung des sekundären Estimands PlexiQOL zu einem zusätzlichen zentralen sekundären Estimand	Anpassung an die Unternehmensposition, dass PlexiQOL für Labellingzwecke vorgesehen ist
		Abschnitt 9.1, Abschnitt 9.5	MTP modifiziert, um den zweiten zentralen sekundären Estimand PlexiQOL und weitere Informationen (Szenarien) zum Testen der zentralen sekundären Endpunkte aufzunehmen	Anpassung an die Unternehmensposition, dass PlexiQOL für Labellingzwecke vorgesehen ist und um die Teststrategie für die zentralen sekundären Endpunkte zu präzisieren
		Abschnitt 1.1, Abschnitt 3, Abschnitte 9.4.2.3.7, 9.4.2.3.9, 9.4.2.3.10,	Weitere Schätzer bei jeder geplanten Visite hinzugefügt, abweichend zum Gesamtschätzer zur gesamten randomisierten Behandlungsperiode	Anpassung an Änderungen des zentralen sekundären Estimands zur Adressierung der Rückmeldungen von Zulassungsbehörden

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
		9.4.2.3.11, 9.4.2.3.13	für die folgenden sekundären Endpunkte: Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion, Schmerzmittelgebrauch, Schmerzbeeinträchtigung anhand des PII-pNF-Gesamtscore, PROMIS-Score zur körperlichen Funktionsfähigkeit, PedsQL (NF1-Modul, akute Version 3.0 – Erwachsenenbericht), Domäne Hautempfindungen, EQ-5D-5L und EQ-5D VAS	
		Abschnitt 8.1.8	Entfernen der Beschreibung von Endpunkten	Nicht für diesen Abschnitt zutreffend
		Anhang A7	Aktualisierte Informationen über Aufbewahrungsfristen für Aufzeichnungen und Dokumente bis 25 Jahre nach der Archivierung der Studie oder wie von den örtlichen Vorschriften gefordert	Aktualisierung erforderlich, um die Anforderungen des EU-CTR und des globalen Unternehmens zu erfüllen
		Abschnitt 1.1, 1.3; Tabelle 1: Prüfplan; Abschnitt 5.2.1 und 6.1.1	Folgende Formulierung wurde hinzugefügt, um die Einschränkung bzgl. Nüchternheit ab dem Ende von Zyklus 24 aufzuheben: Ab dem Ende von Zyklus 24 (Zyklus 25 Tag 1) müssen die Teilnehmer die Einschränkungen bezüglich Nüchternheit nicht mehr einhalten, d. h.	Um die Verabreichung des Studienmedikaments im postprandialen Zustand zu ermöglichen; die Modifizierung dient einer aktualisierten und umfassenderen Analyse der Daten zum Einfluss der Ernährung auf das Programm

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation		
			die Teilnehmer können zu jedem Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme (Kapseln der Studienintervention) essen.	
		Abschnitt 1.1 und 4.1	Es wurden Details zur Aufhebung der Beschränkung zur Nahrungsaufnahme nach Zyklus 24 hinzugefügt.	Anpassung an die Aufhebung der Fasteneinschränkung nach Zyklus 24; diese Modifizierung dient einer aktualisierten und umfassenderen Analyse der Daten zum Einfluss der Ernährung auf das Programm
		Abschnitt 1.1 und 3 und 9.3 (Tabelle 12)	Es wurde ein exploratives Ziel zur Wirksamkeit im ernährten Zustand nach Zyklus 24 und ein dazugehöriges neues Analyseset hinzugefügt	Anpassung an die Aufhebung der Einschränkung bzgl. Nüchternheit nach Zyklus 24; diese Modifizierung dient einer aktualisierten und umfassenderen Analyse der Daten zum Einfluss der Ernährung auf das Programm
		Abschnitt 8.1.1 und 8.1.8	Es wurde ein Text hinzugefügt, um zu präzisieren, dass bei einem Studienteilnehmer, für den eine PN-Resektion festgelegt wurde und der in der Studie verblieben ist, weiterhin MRT-Scans und PAINS-pNF-Daten erhoben werden.	Präzisierung
		Global	Geringfügige redaktionelle Änderungen der Wortwahl und Formatierung	Zur Verbesserung der Lesbarkeit
4	Probanden / Patienten			

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien</u> Alle Patienten mussten folgende Einschlusskriterien erfüllen: <u>Alter</u>: ≥ 18 Jahre bei Aufnahme in die Studie Patienten- und Krankheitscharakteristika: <u>Diagnose</u>: Alle Teilnehmer müssen die Diagnose NF1 mit symptomatischer, inoperabler PN haben, bei der: - Die Teilnehmer eine PN und mindestens ein weiteres diagnostisches Kriterium für NF1 aufweisen (Legius et al. 2021): - Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken (> 5 mm bei präpubertären Patienten oder > 15 mm bei postpubertären) - Sommersprossen in Achselhöhle oder Leiste - Mindestens einer der beiden Pigmentbefunde (Café-au-lait-Flecken oder Sommersprossen) sollten beidseitig sein - Zwei oder mehr Lisch-Knötchen, die durch Spaltlampenuntersuchung identifiziert wurden, oder zwei oder mehr choroidale Anomalien – definiert als helle, fleckige Knötchen, die durch optische Kohärenztomographie/Nahinfrarot-Reflexionsbildgebung abgebildet werden - Optikusgliom - Eine ausgeprägte Knochenveränderung wie: Keilbeindysplasie, anterolaterale Verbiegung der Tibia oder Pseudoarthrose eines Röhrenknochens - Die Keilbeinflügeldysplasie ist kein separates Kriterium im Falle einer ipsilateralen orbitalen PN. - Eine NF1-heterozygote pathogene Variante mit einer varianten Allelfraction von 50 % in anscheinend normalem Gewebe wie weißen Blutkörperchen - Ein Elternteil mit NF1 nach den oben genannten Kriterien - Ein PN ist definiert als ein Neurofibrom, welches entlang eines Nervs gewachsen ist und mehrere Faszikel und Verzweigungen betreffen kann. Ein spinale PN umfasst zwei oder mehr Ebenen mit Verbindungen zwischen den Ebenen, oder erstreckt sich entlang des Nervs. Eine histologische Bestätigung des Tumors ist bei konsistenten klinischen und radiologischen Befunden nicht nötig, sollte jedoch in Betracht gezogen werden, wenn eine maligne Entartung eines PN klinisch vermutet wird. - Inoperabel ist definiert als ein PN, das nicht vollständig chirurgisch entfernt werden kann, ohne dass ein erhebliches Morbiditätsrisiko (einschließlich signifikanter Blutungen oder Schäden an Nerven

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und/oder umgebenden lebenswichtigen Strukturen) aufgrund der Ummantelung oder der Nähe zu lebenswichtigen Strukturen, der Invasivität oder der hohen Vaskularität des PN besteht; oder ein inakzeptables Risiko durch die Vollnarkose, gemäß Einschätzung des Prüfarztes, besteht. d) Symptomatisch ist definiert als klinisch signifikante Symptome gemäß Einschätzung des Prüfarztes, die durch das PN verursacht werden; Symptome können unter anderem Schmerzen, motorische Dysfunktion und Entstellungen umfassen. 3. Die Teilnehmer müssen während des Screening-Zeitraums mindestens 2 Wochen lang an mindestens 4 von 7 Tagen ein Schmerztagebuch (PAINS-pNF) mit einem dokumentierten chronischen Schmerzwert der Zielläsion ausgefüllt haben. Die Teilnehmer müssen zu Baseline eine stabile chronische PN-Schmerzmedikation haben; diese liegt vor, wenn innerhalb von 28 Tagen vor der Studienteilnahme keine klinisch signifikanten Änderungen der verschriebenen medikamentösen Behandlung chronischer PN-Schmerzen vorgenommen wurden oder zum Zeitpunkt der Studienteilnahme geplant sind. 4. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1 ohne Verschlechterung in den letzten 2 Wochen vor Studienbeginn oder am Tag der ersten Dosis. Teilnehmer, die aufgrund einer Lähmung infolge einer PN auf einen Rollstuhl angewiesen sind, sollten als gehfähig betrachtet werden, wenn sie im Rollstuhl sitzen. Ebenso werden Teilnehmer mit eingeschränkter Mobilität infolge einer mechanischen Unterstützung (z. B. eine Atemwegs-PN, die eine Tracheotomie oder eine CPAP-Beatmung erfordert) als gehfähig angesehen. 5. Die Patienten müssen mindestens ein messbares PN haben, definiert als ein PN von mindestens 3 cm, gemessen in einer Dimension, das auf mindestens 3 Bildschichten sichtbar ist und eine ausreichend gut definierte Kontur aufweist. Patienten, die sich einer Resektion des PN unterzogen haben, sind teilnahmeberechtigt, sofern das PN unvollständig reseziert wurde und messbar ist. Die Zielläsion wird als das klinisch relevanteste PN definiert, welches für eine volumetrische MRT-Untersuchung geeignet sein muss. 6. Eine adäquate Organ- und Knochenmarkfunktion liegt vor, wenn innerhalb von 28 Tagen vor der Screening-Untersuchung keine Bluttransfusionen (von roten Blutkörperchen/anderen Blutprodukten) und innerhalb von 7 Tagen vor der Screening-Untersuchung keine Wachstumsfaktoren verabreicht wurden: - Hämoglobinwert $\geq 9,0$ g/dL - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1,5 \times 10^9/L$ - Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/L$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Gesamt-Bilirubinwert $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ oder $\leq 3 \times \text{ULN}$ bei nachgewiesenem Gilbert-Syndrom (unkonjugierte Hyperbilirubinämie) - Alanin-Aminotransferase und AST $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ - Berechnete Kreatinin-Clearance $\geq 60 \text{ mL/min}$, bestimmt nach Cockcroft-Gault (unter Verwendung des tatsächlichen Körpergewichts) Männer: $\text{CrCL (mL/min)} = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dL)}}$ Frauen: $\text{CrCL (mL/min)} = \frac{\text{Gewicht (kg)} \times (140 - \text{Alter})}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/dL)}} \times 0,85$ 7. Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer müssen in der Lage sein, ganze Kapseln zu schlucken. 8. <u>Geschlecht</u>: Mann oder Frau Fortpflanzung: 9. Negativer Schwangerschaftstest (Serum) für Frauen im gebärfähigen Alter 10. Teilnehmerinnen müssen sich ein Jahr nach der Menopause befinden, chirurgisch steril sein oder eine hochwirksame Form der Empfängnisverhütung anwenden (eine hochwirksame Verhütungsmethode ist definiert als eine Methode, die bei konsequenter und korrekter Anwendung eine Fehlerquote von weniger als 1 % pro Jahr erreicht). Frauen im gebärfähigen Alter müssen sich bereit erklären, eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Sie sollten die von ihnen gewählte Verhütungsmethode mindestens 3 Monate lang stabil angewendet haben, bevor sie an der Studie teilnehmen, und sie während der gesamten Studie und mindestens eine Woche nach der letzten Dosis weiter anwenden. Nicht sterilisierte männliche Partner von Frauen im gebärfähigen Alter müssen in diesem Zeitraum und bis mindestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienintervention der Frau ein Kondom für den Mann plus Spermizid (in Ländern, in denen Spermizide nicht zugelassen sind, nur ein Kondom) verwenden. Periodische Enthaltbarkeit, die Kalendermethode und die Coitus-Interruptus-Methode sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden. Abstinenz zählt hierbei zu einer akzeptablen Verhütungsmethode, vorausgesetzt, sie entspricht dem üblichen Lebensstil. 11. Nicht sterilisierte männliche Teilnehmer (einschließlich Männer, die durch eine andere Methode als bilaterale Orchiektomie sterilisiert wurden, z. B. Vasektomie), die beabsichtigen, mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter sexuell aktiv zu sein, müssen eine akzeptable

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Verhütungsmethode anwenden, z. B. ein Kondom für den Mann plus Spermizid (in Ländern, in denen Spermizide nicht zugelassen sind, nur ein Kondom) vom Zeitpunkt des Screenings über die gesamte Dauer der Studie und die Auswaschphase des Medikaments (mindestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienintervention), um eine Schwangerschaft bei einer Partnerin zu verhindern. Periodische Enthaltbarkeit, die Kalendermethode und die Coitus-Interruptus-Methode sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden. Vasektomierte (d. h. sterilisierte) Männer gelten als fruchtbar und sollten während der klinischen Studie weiterhin ein Kondom für Männer sowie ein Spermizid verwenden, wie oben angegeben. Auch wenn die Partnerin schwanger ist, sollten männliche Teilnehmer während der klinischen Studie weiterhin ein Kondom und ein Spermizid (sofern zugelassen) verwenden, wie oben angegeben. Männliche Teilnehmer dürfen während dieses Zeitraums kein Sperma spenden oder einlagern. Weibliche Partner (im gebärfähigen Alter) männlicher Teilnehmer müssen während dieses Zeitraums ebenfalls eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Informierte Einwilligung: 12. Fähigkeit, eine unterzeichnete Einwilligung nach Aufklärung zu erteilen, die die Einhaltung der in der Einwilligungserklärung und in diesem Protokoll aufgeführten Anforderungen und Einschränkungen umfasst. 13. Bereitstellung einer unterzeichneten und datierten schriftlichen Einwilligung nach Aufklärung über optionale genetische Forschung vor der Entnahme von Proben für optionale genetische Forschung, die die Genomik-Initiative unterstützt. <u>Ausschlusskriterien</u> Patienten, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen, kommen nicht für die Teilnahme an der Studie in Frage: Medizinische Befunde: 1. Gemäß Einschätzung des Prüfarztes jegliche Anzeichen von Krankheiten (wie schwere oder unkontrollierte systemische Erkrankungen, einschließlich unkontrollierter Hypertonie, aktive Blutungsneigung und bekannte mittelschwere oder schwere Leberfunktionsstörungen) oder eine Vorgeschichte von allogenen Organtransplantationen, die für eine Studienteilnahme unerwünscht wäre oder die Einhaltung des Protokolls gefährden würden. 2. Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankung, Unfähigkeit, das formulierte Produkt zu schlucken, oder frühere signifikante

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Darmresektion, die eine angemessene Absorption, Verteilung, Metabolisierung oder Ausscheidung von Selumetinib ausschließen würde. 3. Teilnehmer mit bestätigtem oder vermutetem malignem Gliom oder MPNST. Teilnehmer mit niedriggradigem Gliom (einschließlich Optikusgliom), die keine systemische Therapie oder Strahlentherapie benötigen, sind zugelassen. 4. Malignom in der Vorgeschichte, außer Malignom, das mit kurativer Absicht behandelt wurde, ohne bekannte aktive Erkrankung ≥ 5 Jahre vor der ersten Dosis der Studienintervention und mit geringem potenziellen Rezidivrisiko. Ausnahmen sind Basalzellkarzinome der Haut und Plattenepithelkarzinome der Haut, die einer potenziell kurativen Therapie unterzogen wurden. 5. Anhaltende Toxizität (CTCAE-Grad ≥ 2), die durch eine frühere Therapie bei NF1-PN verursacht wurden, ausgenommen Haarveränderungen wie Alopezie oder Haaraufhellung. Teilnehmer mit Toxizität, die klinisch als irreversibel gelten (z. B. Hörverlust) und bei denen nicht davon auszugehen ist, dass sie sich durch die Studienteilnahme verschlimmern, können zugelassen werden. 6. Bekannte aktive Hepatitis-Infektion, positive Hepatitis-C-Antikörper, Hepatitis-B-Virus-Oberflächenantigen oder Hepatitis-B-Virus-Kernantikörper bei der Untersuchung. Für die Beurteilung der Eignung für die Studie ist keine Untersuchung erforderlich. 7. Bekannte positive Testung auf HIV. Teilnehmer mit HIV, die eine ausreichende CD4-Zahl haben und keine antiretroviralen Medikamente benötigen, können aufgenommen werden. Für die Beurteilung der Eignung für die Studie ist kein Test erforderlich. 8. Einschätzung eines Prüfarztes zu einem oder mehreren der folgenden Punkte: a) Mittleres Ruhe-QTcF-Intervall > 470 ms, ermittelt anhand von drei EKGs, die beim Screening durchgeführt wurden. - QT-Verlängerung in der Anamnese im Zusammenhang mit anderen Medikamenten, die ein Absetzen dieser Medikamente erforderlich machten. - Angeborenes Long-QT-Syndrom, Long-QT-Syndrom in der Familienanamnese oder ungeklärter plötzlicher Tod bei Verwandten ersten Grades unter 40 Jahren. 9. Symptomatisches oder unkontrolliertes Vorhofflimmern trotz Behandlung oder asymptomatische anhaltende ventrikuläre Tachykardie. Teilnehmer mit Vorhofflimmern, das durch Medikamente klinisch gut kontrolliert wird, können zugelassen werden. 10. Teilnehmer mit klinisch signifikanter kardiovaskulärer Erkrankung gemäß folgender Definition: a) Bekannte vererbte koronare Herzkrankheit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		b) Akutes Koronarsyndrom innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung c) Unkontrollierte Angina – Canadian Cardiovascular Society Grad II bis IV trotz medizinischer Therapie d) Symptomatische Herzinsuffizienz – New York Heart Association Klasse II bis IV e) Frühere oder aktuelle Kardiomyopathie f) Schwere Herzklappenerkrankung g) LVEF-Ausgangswert unter LLN oder < 55 % gemessen durch ECHO oder kardiale MRT h) Unkontrollierte Hypertonie (bei Screening: Blutdruck $\geq 140/90$ trotz optimaler Therapie) 11. Teilnehmer mit folgenden ophthalmologischen Befunden/Erkrankungen: a) aktuelle oder frühere RPED/CSR oder RVO b) Augeninnendruck > 21 mmHg (oder altersangepasster ULN) oder unkontrolliertes Glaukom (unabhängig vom Augeninnendruck). Teilnehmer mit bekanntem Glaukom, das klinisch schmerzfrei ist, keine klinisch bedeutsame Sehkraft (nur Lichtwahrnehmung oder keine Lichtwahrnehmung) aufweist und einen erhöhten Augeninnendruck hat, können zugelassen werden. c) Teilnehmer mit anderen signifikanten Anomalien bei der Augenuntersuchung sollten auf ihre potenzielle Eignung überprüft werden. d) Ophthalmologische Befunde, die auf ein langjähriges Gliom des Sehnervenwegs (z. B. Sehverlust, Blässe des Sehnervs oder Schielen) oder eine langjährige orbitotemporale PN (z. B. Sehverlust, Schielen) zurückzuführen sind, werden für die Zwecke der Studie NICHT als signifikante Anomalie betrachtet. 12. Unfähigkeit, sich einer MRT zu unterziehen, und/oder Kontraindikation für MRT-Untersuchungen. Prothesen oder orthopädische oder zahnmedizinische Zahnsplangen in unmittelbarer Nähe des zu untersuchenden Bereichs, die die volumetrische Analyse der Zielläsion im MRT beeinträchtigen würden. Vorherige und Begleittherapien: 13. Vorherige Exposition gegenüber MEK-Inhibitoren. 14. Erhalt der letzten Dosis der systemischen PN-Zielbehandlung (einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie, zielgerichtete Therapie, biologische Therapie oder monoklonale Antikörper) innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienintervention oder 5 Halbwertszeiten der jeweiligen systemischen PN-Zielbehandlung, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist. 15. Hat in den 6 Wochen vor Beginn der Studienintervention eine Strahlentherapie erhalten oder eine vorherige Strahlentherapie, die auf die Ziel- oder Nichtläsion gerichtet war.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		16. Größere chirurgische Eingriffe (ausgenommen die Anlage eines Gefäßzugangs) oder schwere traumatische Verletzungen innerhalb von 4 Wochen nach der ersten Dosis der Studienintervention oder ein erwarteter Bedarf an größeren chirurgischen Eingriffen während der Studie. 17. Einnahme von pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln oder Medikamenten in Dosierungen, die bekanntermaßen starke oder moderate CYP3A4-Induktoren sind, es sei denn, diese Produkte können mindestens 14 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor der ersten Dosis der Studienintervention sicher abgesetzt werden. 18. Mit Ausnahme von Medikamenten gegen chronische PN-Schmerzen, die Einnahme von pflanzlichen Nahrungsergänzungsmitteln oder Medikamenten in Dosierungen, die als starke oder moderate Hemmer der CYP2C19- und CYP3A4-Enzyme bekannt sind, es sei denn, solche Produkte können mindestens 14 Tage oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor der ersten Dosis der Studienintervention sicher abgesetzt werden. 19. Multivitaminpräparate, die Vitamin E enthalten, müssen mindestens 7 Tage vor Beginn der Studienintervention abgesetzt werden. Vorherige/gleichzeitige Teilnahme an klinischer Studie 20. Vorherige Behandlung in der aktuellen Studie. 21. Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einer Studienintervention oder einem Prüfmedizinprodukt, die/das in den letzten 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist, vor der ersten Dosis der Studienintervention oder der gleichzeitigen Aufnahme in eine andere klinische Studie verabreicht wurde, es sei denn, es handelt sich um eine Beobachtungsstudie (nicht-interventionell) oder während der Nachbeobachtungszeit einer interventionellen Studie. 22. Teilnehmer mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Selumetinib oder einen der Hilfsstoffe des Produkts. Weitere Ausschlüsse 23. Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie (gilt sowohl für Mitarbeiter von AstraZeneca als auch für Mitarbeiter am Studienort). 24. Nach Beurteilung des Prüfarztes sollte der Teilnehmer nicht an der Studie teilnehmen, wenn es unwahrscheinlich ist, dass der Teilnehmer die Studienverfahren, -beschränkungen und -anforderungen einhält. Dies schließt die Einschätzung des Prüfarztes ein, dass der Teilnehmer nicht in der Lage sein wird, elektronische PRO-Instrumente angemessen zu verstehen oder konsequent auszufüllen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		25. Gegenwärtig schwanger (durch positiven Schwangerschaftstest bestätigt), beabsichtigt, schwanger zu werden, oder stillt (die Stillzeit muss während des gesamten Studienzeitraums und bis mindestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienintervention unterbrochen werden). Lebensstil: Die folgenden Einschränkungen gelten während der Studienteilnahme und für die angegebenen Zeiten davor und danach: 1. Die Teilnehmer müssen die Anforderungen zur Empfängnisverhütung befolgen. 2. Die Teilnehmer dürfen während der Teilnahme an dieser Studie und bis 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienintervention kein Blut oder Blutbestandteile spenden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Sponsor: AstraZeneca 33 Studienzentren in 13 Ländern: Australien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Polen, Russland, Spanien, USA und Vereinigtes Königreich
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	In beiden Behandlungsarmen sollen zweimal täglich im Abstand von etwa 12 Stunden (jedoch nicht weniger als 6 Stunden) orale Kapseln auf nüchternen Magen (2 Stunden vor und eine Stunde nach der Einnahme keine Speisen oder Getränke außer Wasser) unzerkaut mit einem Glas Wasser geschluckt werden. Die Teilnehmer der Selumetinib-Gruppe erhalten 25 mg/m² Selumetinib als orale Kapseln, bis ein Abbruchkriterium für Selumetinib erfüllt ist. Die Teilnehmer der Placebogruppe erhalten bis zum Ende von Zyklus 12 Placebo in Form von oralen Kapseln und wechselten dann zur Behandlung mit Selumetinib. Ein Wechsel innerhalb der Studie ist zulässig. Teilnehmer der Placebogruppe können nach dem Abschluss von Zyklus 12 auf Selumetinib umgestellt werden. Wenn der Prüfarzt jedoch aufgrund einer vermuteten Krankheitsprogression in der randomisierten Behandlungsperiode eine Entblindung beantragt und der Antrag als angemessen erachtet wird, werden die entsprechenden MRT-Scans durch ICR gemäß den REiNS-Kriterien ausgewertet. Eine Entblindung ist nur zulässig, wenn der Teilnehmer laut ICR ein Fortschreiten der Erkrankung aufweist. Wenn der Teilnehmer ein Placebo erhalten hat, darf er auf die Behandlung mit Selumetinib umsteigen. Nach dem Wechsel auf die Behandlung mit Selumetinib erfolgt die anschließende Behandlung unverblindet. Die Studienteilnehmer können Selumetinib über den letzten Datenschnitt hinaus erhalten, solange sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin einen klinischen Nutzen zeigen und keine Abbruchkriterien vorliegen.
6	Zielkriterien	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wenn nicht anders angegeben beziehen sich alle Endpunkte auf den Vergleich zwischen Selumetinib und Placebo. Primärer Endpunkt: • ORR zum Ende von Zyklus 16 <u>Objektive Ansprechrate (ORR):</u> Anteil an Patienten mit bestätigtem vollständigem Ansprechen (cCR) oder bestätigtem partiellen Ansprechen (cPR) durch eine unabhängige zentrale Überprüfung (ICR) gemäß REiNS-Kriterien [12, 15] Erster zentraler sekundärer Endpunkt: • Änderung der PAINS-pNF chronische Schmerzintensität der Zielläsion zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn <u>Änderung der chronischen Schmerzintensität der Zielläsion anhand PAINS-pNF:</u> Differenz der mittleren Änderung bei Patienten mit einer PAINS-pNF chronischen Schmerzintensität der Zielläsion von ≥ 3 zu Baseline und mindestens einem durchschnittlichen Zykluswert der PAINS-pNF chronischen Schmerzintensität der Zielläsion nach Studienbeginn Zweiter zentraler sekundärer Endpunkt: • Änderung des PlexiQoL zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn <u>Änderung des PlexiQoL:</u> Differenz der mittleren Änderung bei Patienten mit einem PlexiQoL-Gesamtscore zu Baseline und mindestens einem PlexiQoL-Gesamtscore nach Studienbeginn Weitere sekundäre Endpunkte: • Nur Selumetinib-Arm: ORR, DOR, PFS, TTP, TTR • Beste prozentuale Volumenänderung der Zielläsion gegenüber Studienbeginn während der randomisierten Behandlungsperiode • Anteil der Patienten mit Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion während der randomisierten Behandlungsperiode • TTPP • Änderung des Schmerzmitteleinsatzes (wie im elektronischen Tagebuch angegeben und vom Prüfarzt bewertet) in den Zyklen nach Studienbeginn und insgesamt über die randomisierte Behandlungsperiode gegenüber Studienbeginn • Änderung der Schmerzbeeinträchtigung anhand des PII-pNF in den Zyklen nach Studienbeginn und insgesamt über die randomisierte Behandlungsperiode gegenüber Studienbeginn • Änderung der PROMIS-Items zur körperlichen Funktionsfähigkeit in Zyklen nach Studienbeginn und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		insgesamt über die randomisierte Behandlungsperiode gegenüber Studienbeginn • Änderung der Domäne „Hautempfindungen“ des PedsQL (NF1-Modul akute Version 3.0 – Erwachsenenbericht) in Zyklen nach Studienbeginn und insgesamt über die randomisierte Behandlungsperiode gegenüber Studienbeginn • Änderung des EQ-5D-5L in Zyklen nach Studienbeginn und insgesamt über die randomisierte Behandlungsperiode gegenüber Studienbeginn • Änderung der EQ-5D VAS in Zyklen nach Studienbeginn und insgesamt über die randomisierte Behandlungsperiode gegenüber Studienbeginn • Daten zur Plasmakonzentration und PK-Parameter <u>ORR (Selumetinib-Arm):</u> Anteil an Patienten mit cCR oder cPR durch ICR gemäß REiNS-Kriterien [15] <u>Dauer des Ansprechens (DOR, Selumetinib-Arm):</u> Zeit von Beginn des ersten dokumentierten Ansprechens (welches nachfolgend bestätigt wurde) bis zum Beginn der ersten dokumentierten Progression, das durch ICR gemäß REiNS-Kriterien oder Tod jeglicher Ursache bei Patienten mit cCR oder cPR festgestellt wird <u>Progressionsfreies Überleben (PFS, Selumetinib-Arm):</u> Zeit von Beginn der Randomisierung bis zum Beginn einer Progression durch ICR gemäß REiNS oder Tod jeglicher Ursache <u>Zeit bis zur Progression (TTP, Selumetinib-Arm):</u> Zeit von Beginn der Randomisierung bis zum Beginn der ersten dokumentierten objektiven Krankheitsprogression durch ICR gemäß REiNS-Kriterien <u>Zeit bis zum Ansprechen (TTR, Selumetinib-Arm):</u> Zeit von Beginn der Randomisierung bis zum Beginn des ersten dokumentierten objektiven Ansprechens (welches nachfolgend bestätigt wurde; cCR oder cPR) durch ICR gemäß REiNS-Kriterien <u>Beste prozentuale Volumenänderung der Zielläsion:</u> größte Reduktion gegenüber Studienbeginn oder die geringste Zunahme gegenüber Studienbeginn, wenn keine Reduktion vorliegt; umfasst alle volumetrischen MRT-Untersuchungen während der randomisierten Behandlungsperiode vor dem frühesten Todesfall ohne Progression, ohne Anzeichen einer Progression oder die letzte auswertbare REiNS-Bewertung, wenn der Patient nicht verstorben ist oder eine Progression aufweist <u>Anteil der Patienten mit Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion:</u> Schmerzlinderung (chronisch) der Zielläsion in einem Zyklus ist als das Auftreten der beiden folgenden Ereignisse definiert: 1) Verbesserung um ≥ 2 der durchschnittlichen chronischen Schmerzzintensität der Zielläsion anhand des PAINS-pNF

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		2) Keine Erhöhung der chronischen PN-Schmerzmedikation für diesen Zyklus gegenüber Studienbeginn <u>Zeit bis zur Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion (TTPP):</u> Zeit bis zur erstmaligen Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion <u>Änderung des Schmerzmitteleinsatzes:</u> Die vom Patienten täglich im elektronischen Tagebuch berichteten PN-Schmerzmittel werden nach einer medizinischen Überprüfung einer Medikamentenklasse und einem Score der Analgesic Ladder zugeordnet. In jedem Zyklus wird die stärkste Medikamentenklasse und der höchste Score der Analgesic Ladder identifiziert. <u>PII-pNF:</u> Der PII-pNF bewertet das Ausmaß der Beeinträchtigung der PN-Schmerzen auf die Alltagsaktivitäten der Patienten. Bei allen Items des PII-pNF wird der Patient gebeten, die Schmerzen im Zusammenhang mit dessen PN in den letzten Tagen zu beurteilen. <u>PROMIS-Items zur körperlichen Funktionsfähigkeit:</u> Mit den Items zur körperlichen Funktion des Adult Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)-Fragebogens wird die patientenberichtete Fähigkeit für körperliche Aktivitäten gemessen. <u>Domäne „Hautempfindungen“ des PedsQL (NF1-Modul akute Version 3.0 – Erwachsenenbericht):</u> Die Erwachsenenversion des Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) NF 1 Modul kann verwendet werden, um die mehrdimensionale Natur von NF1 auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten zu verstehen und bei der medizinischen Entscheidungsfindung unterstützen. Das Instrument ist zur Selbsteinschätzung für Erwachsene und umfasst 18 Domänen/Subskalen. Die Patienten werden anhand der Domäne „Hautempfindungen“ (3 Items) ausgewertet. <u>EQ-5D-5L:</u> wird verwendet, um die Auswirkungen der Behandlung und des Krankheitszustands auf den Gesundheitszustand zu untersuchen <u>EQ-5D VAS:</u> Die Teilnehmer bewerten ihren aktuellen Gesundheitszustand anhand des EQ-5D VAS, der von 0 (schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) reicht. <u>Plasmakonzentrationen:</u> Die Plasmakonzentrationen für Selumetinib und N-Desmethyl Selumetinib werden für jeden geplanten Zeitpunkt gelistet und nach Analyten auf Grundlage des PK-Analyse-Sets zusammengefasst. <u>PK-Parameter:</u> Die einzelnen Pharmakokinetik-(PK)-Parameter für Selumetinib und N-Desmethyl Selumetinib werden für jeden geplanten Zeitpunkt gelistet und nach Analyten auf Grundlage des PK-Analyse-Sets zusammengefasst.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Explorative Endpunkte: • PFS während der randomisierten Behandlungsperiode unter Selumetinib und Placebo • Höchste Schmerzintensität der Zielläsion anhand PAINS-pNF in allen Zyklen nach Studienbeginn während der randomisierten Behandlungsperiode • Prozentuale Änderung der Zielläsion zu Zyklus 30 und Zyklus 36 gegenüber Studienbeginn • Patient's Global Impression of Symptom Severity (PGIS) und Patient's Global Impression of Change (PGIC) <u>PFS:</u> Wenn die Daten Anzeichen für eine frühe Progression zeigen, wird das progressionsfreie Überleben während der randomisierten Behandlungsperiode analysiert. Anzeichen für eine frühe Progression werden als mindestens 5 Progressionsevents oder Tod jeglicher Ursache während der randomisierten Behandlungsperiode in beiden Behandlungsgruppen definiert. <u>Höchste Schmerzintensität der Zielläsion anhand des PAINS-pNF:</u> Die primäre Definition wird der mittlere Maximalwert des Zyklus-Scores des Patienten in der höchsten Schmerzintensität der Zielläsion nach PAINS-pNF bei jedem Zyklus sein und wird bei allen randomisierten Patienten bewertet. Diese Definition schließt Zyklen aus, bei denen der Maximalwert des Patienten 0 war oder fehlte, und interpoliert nicht für diese. <u>Prozentuale Änderung der Zielläsion:</u> Die Zielläsion ist definiert als das klinisch relevanteste PN, welches mittels volumetrischer MRT-Analyse messbar sein muss. <u>PGIS:</u> Der PGIS ist ein selbstberichtetes Ein-Item-Instrument, dass die Symptomschwere der Zielläsion (getrennt nach chronischen Schmerzen und Schmerzspitzen) in den letzten 7 Tage mittels 4-Punkte-Skala (1 = Keine Schmerzen, 2 = Mild, 3 = Moderat und 4 = Schwer) erfasst. <u>PGIC:</u> Der PGIC ist ein selbstberichtetes Zwei-Item-Instrument, dass die Perspektive des Patienten auf Veränderungen seiner PN-bedingten Schmerzen (getrennt nach chronischen Schmerzen und Schmerzspitzen) seit der letzten Visite und seit Beginn der Studienmedikation auf einer 7-Punkte-Skala (von 1 = viel besser bis 7 = viel schlechter) erfasst.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Etwaige Änderungen wurden unter Item 3b beschrieben und sind diesem zu entnehmen.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt	In Bezug auf den primären Endpunkt hat eine Stichprobengröße von 73 Patienten pro Arm > 99 % Power, um den Unterschied zwischen einer Selumetinib-Ansprechrte von 20 % und einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Placebo-Ansprechrates von 0 % zu erkennen, wenn ein zweiseitiges Alpha von 5 % angewendet wird. Es sind 42 Teilnehmer pro Studienarm erforderlich, damit eine 90-prozentige Power beim ersten zentralen sekundären Endpunkt gegeben ist. Damit lässt sich ein Behandlungsunterschied von ≥ -2 bei der mittleren Änderung der PAINS-pNF-Schmerzintensität (chronisch) der Zielläsion zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn (unter Annahme einer Standardabweichung von 2,8) zugunsten von Selumetinib im Vergleich zu Placebo bei einem zweiseitigen Alpha von 5 % feststellen. Um eine Ausfallrate von etwa 20 % zu berücksichtigen (d. h. Teilnehmer ohne mindestens einen Wert für die PAINS-pNF-Schmerzintensität (chronisch) der Zielläsion nach Studienbeginn), war geplant 106 Teilnehmer mit einer PAINS-pNF-Schmerzintensität der chronischen Zielläsion von ≥ 3 zu Baseline im Verhältnis 1:1 (Selumetinib:Placebo) zu randomisieren (d. h. 53 Teilnehmer pro Arm). Darüber hinaus war geplant etwa 40 Teilnehmer mit NF1 und einer PAINS-pNF-Schmerzintensität (chronisch) der Zielläsion von < 3 zu Baseline (einschließlich derjenigen ohne PN-Schmerzen) im Verhältnis 1:1 zu randomisieren, um Selumetinib oder Placebo zu erhalten (d. h. 20 Teilnehmer pro Arm). Es gibt keine formale Berechnung der Stichprobengröße für die Randomisierung von 40 Teilnehmern mit einer PAINS-pNF-Schmerzintensität von < 3 zu Baseline; dies wird jedoch als ausreichend erachtet, um die Zielpopulation der Erwachsenen mit NF1 und symptomatischer, inoperabler PN (einschließlich derer mit geringen oder keinen PN-Schmerzen zu Baseline) abzubilden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen: Die Interimsanalyse (DCO1) erfolgt, nachdem der 100. randomisierte Teilnehmer die Möglichkeit hatte, die Bewertung zu Zyklus 16 abzuschließen. Die Primäranalyse (DCO2) erfolgt, nachdem der letzte behandelte Teilnehmer (der letzte Teilnehmer erhält seine erste Behandlungsdosis) die Möglichkeit hatte, die Bewertung zu Zyklus 16 abzuschließen. Wenn die Interimsanalyse (DCO1) innerhalb von etwa 4 Monaten nach der Primäranalyse (DCO2) stattfindet, kann auf die Interimsanalyse verzichtet und nur die Primäranalyse durchgeführt werden. Die Primäranalyse der ORR wird am Ende von Zyklus 16 stattfinden und bei allen randomisierten Teilnehmern mit messbarer Zielläsion zu Baseline durch ICR bewertet. Der Schätzer für den ersten zentralen sekundären Endpunkt ist die Differenz der mittleren Änderung der Schmerzintensität (chronisch) der Zielläsion anhand des PAINS-pNF zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn zwischen Selumetinib und Placebo. Hierzu werden Teilnehmer mit einer PAINS-pNF-Schmerzintensität (chronisch) der Zielläsion von ≥ 3 zu Baseline und mindestens einem durchschnittlichen Zykluswert der PAINS-pNF-Schmerzintensität (chronisch) der Zielläsion nach Studienbeginn ausgewertet. Der Schätzer für den zweiten zentralen sekundären Endpunkt ist die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Differenz der mittleren Änderung des PlexiQoL zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn zwischen Selumetinib und Placebo. Hierzu werden Teilnehmer mit einem PlexiQoL-Gesamtscore zu Baseline und mindestens einem PlexiQoL-Gesamtscore nach Studienbeginn ausgewertet. Die finale Analyse (Final DCO) wird etwa 24 Zyklen, nachdem der letzte Patient seine erste Behandlungsdosis erhalten hat, stattfinden. Die vorgesehene Studiendauer beträgt etwa 24 Monate, nachdem der letzte Patient seine Studienmedikation erhalten hat, um verlässliche Wirksamkeitsdaten sowie weitere Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit zu liefern. Nach Studienende wird sichergestellt, dass die Patienten Selumetinib weiterhin erhalten können, solange sie gemäß Einschätzung des Prüfarztes einen klinischen Nutzen daraus ziehen und keine Kriterien zum Behandlungsabbruch erfüllen. Studienabbruch: • Ein Teilnehmer kann jederzeit auf eigenen Wunsch die Studie abbrechen oder jederzeit nach Ermessen des Prüfarztes aus Sicherheits-, Verhaltens-, Compliance- oder administrativen Gründen aus der Studie ausscheiden. Eine notfallmäßige Entblindung führt auch dazu, dass der Teilnehmer nach dem Behandlungsende und Sicherheits-Follow-up aus der Studie ausscheidet. Dies wird voraussichtlich selten vorkommen. • Ein Teilnehmer, der erwägt, die Studie abubrechen, muss vom Prüfarzt über modifizierte Follow-up-Optionen informiert werden, um die Erfassung von Endpunkten und Informationen zur Sicherheit, einschließlich neuer AE, und Follow-up von anhaltenden AE und Begleitmedikationen (z. B. telefonischer Kontakt 30 Tage [+ 7 Tage] nach Beendigung der Studienintervention, Kontakt mit einem Angehörigen oder dem behandelnden Arzt oder Informationen aus medizinischen Unterlagen) sicherzustellen. • Beim Studienabbruch sollte nach Möglichkeit eine Abschlussvisite gemäß den Vorgaben des Prüfplans durchgeführt werden. ○ Der Teilnehmer wird zu diesem Zeitpunkt die Studienintervention abbrechen und aus der Studie ausscheiden. • Wenn der Teilnehmer seine Zustimmung zur Weitergabe künftiger Informationen widerruft, kann AstraZeneca die vor einem solchen Widerruf erhobenen Daten speichern und weiterhin verwenden. • Bei einem Studienabbruch sollte bestätigt werden, ob der Teilnehmer weiterhin damit einverstanden ist, dass vorhandene Proben gemäß der ursprünglichen Einwilligung verwendet werden. Wenn er/sie die Rücknahme der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einwilligung zur Verwendung von Proben verlangt, sollte die Vernichtung aller entnommenen und nicht getesteten Proben gemäß den Angaben in der Einwilligungserklärung und den örtlichen Vorschriften erfolgen. Der Prüfarzt muss die Entscheidung über die Verwendung vorhandener Proben in den Studienunterlagen vor Ort dokumentieren und das globale Studienteam informieren.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Mittels Interactive Response Technology (IRT)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Selumetinib oder Placebo. Die Randomisierung wurde zentral nach dem durchschnittlichen PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline (< 3 und ≥ 3) und der geographischen Region (Europa, China, Japan und Rest der Welt) stratifiziert. Es wurde eine Blockrandomisierung generiert und die Randomisierung wurde innerhalb des IRT zentral ausgeglichen.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Behandlung, die die Teilnehmer erhalten, wird durch ein Randomisierungsschema der IRT vorgegeben. Das Randomisierungsschema basiert auf einem Standardverfahren zur Generierung von Randomisierungsnummern, wobei für jedes Stratum eine Randomisierungsliste erstellt wird. Randomisierungscodes werden streng sequenziell für jedes Stratum vergeben, sobald die Teilnehmer für die Randomisierung geeignet sind. Das IRT wird eine Kit-Identifikationsnummer erstellen, die die Teilnehmer der Randomisierungsvisite und den nachfolgenden Visiten zuordnet. Bei Teilnehmern, die bei der Randomisierung dem Placebo-Arm zugeordnet wurden, erfolgt der Wechsel zu Selumetinib nach dem Ende von Zyklus 12. Der Wechsel wird in das IRT-System programmiert, damit die Teilnehmer ab diesem Zeitpunkt Selumetinib erhalten.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Eignung der Studienteilnahme wurde durch einen Prüfarzt oder einen entsprechend geschulten Prüfer festgelegt. Die Gruppenzuteilung erfolgte mittels IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet,	a) Verblindet b) Verblindet c) Verblindet Alle Teilnehmer werden zentral mittels des IRT zufällig einer Studienintervention zugewiesen. Vor Studienbeginn erhalten die Studienzentren Anweisungen zur Anmeldung im IRT und/oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Anmeldeinformationen und Instruktionen für das Randomisierungs- und Studienmaterialmanagement (RTSM). <u>IRT:</u> Die IRT stellt den Prüfarzten bzw. den Apothekern die Kit-Identifikationsnummer zur Verfügung, die dem Teilnehmer bei der Visite zur Medikationsausgabe zugewiesen wird. Die entsprechenden Routinen werden im IRT-Benutzerhandbuch beschrieben und jedem Studienzentrum zur Verfügung gestellt wird. Der Randomisierungscode sollte nur in medizinischen Notfällen entschlüsselt werden, wenn zur angemessenen Versorgung der Teilnehmer Kenntnisse über die Randomisierung der Studienintervention erforderlich sind. Der Prüfarzt dokumentiert und berichtet durchgeführte Maßnahmen an AstraZeneca, ohne den AstraZeneca-Mitarbeitern die verabreichte Studienintervention offenzulegen. AstraZeneca behält sich das Recht vor, den Code für unerwartete schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu entschlüsseln, bei denen der Verdacht besteht, dass sie in kausalem Zusammenhang mit einer Studienintervention stehen und möglicherweise eine beschleunigte Meldung an die Aufsichtsbehörden erfordern. Die Randomisierungscode werden für die geplanten Datenanalysen erst dann entschlüsselt, wenn alle Entscheidungen über die Auswertbarkeit der Daten jedes einzelnen Teilnehmers getroffen und dokumentiert wurden. <u>IRT Entblindung:</u> Die IRT wird mit Anweisungen zur Entblindung programmiert. Im Falle eines Notfalls, bei dem die Kenntnis der spezifischen verblindeten Studienintervention die unmittelbare Behandlung des Zustands des Teilnehmers beeinflusst (z. B. verfügbares Gegenmittel), liegt die alleinige Verantwortung bei dem Prüfarzt, zu entscheiden, ob die Entblindung der Interventionszuweisung gerechtfertigt ist. Bei einer solchen Entscheidung muss die Sicherheit des Teilnehmers immer an erster Stelle stehen. Wenn die Interventionszuweisung eines Teilnehmers entblindet wird, muss AstraZeneca innerhalb von 24 Stunden nach der Entblindung benachrichtigt werden. Der Prüfarzt dokumentiert und meldet die Maßnahme an AstraZeneca, ohne den Mitarbeitern von AstraZeneca die dem Teilnehmer verabreichte Studienintervention offenzulegen. Eine Notfall-Entblindung führt dazu, dass der Teilnehmer nach EOT und Sicherheits-Follow-up-Visiten aus der Studie ausscheidet. Das Personal des Laborbetreibers, das die Bioanalyse der Plasmaproben durchführt, hat Zugriff auf die Randomisierungsliste.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Den Teilnehmern werden Selumetinib- und Placebo-Kapseln zur Verfügung gestellt. Die Placebo-Kapseln entsprechen den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Selumetinib-Kapseln (weiß und blau in Flaschen mit à 60 Kapseln).
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: <u>ORR:</u> Vergleich mittels exakten Fisher-Test. Darstellung des Schätzers und des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) auf der Grundlage der Clopper-Pearson-Methode. Erster zentraler sekundärer Endpunkt: <u>Änderungen der chronischen Schmerzintensität der Zielläsion anhand PAINS-pNF zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn:</u> Mittelwertdifferenz zwischen Selumetinib und Placebo mittels eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) mit geographischer Region, Behandlung, Zyklus als Faktoren, Behandlung x Zyklus und Ausgangswert x Zyklus als Interaktionsterme und Kovariaten einschließlich des PAINS-pNF-Werts für chronische Schmerzintensität zu Baseline. Zweiter zentraler sekundärer Endpunkt: <u>Änderung des PlexiQoL zu Zyklus 12 gegenüber Studienbeginn:</u> Mittelwertdifferenz zwischen Selumetinib und Placebo mittels MMRM mit geographischer Region, Behandlung, Zyklus als Faktor, Behandlung pro Zyklus, und Ausgangswert pro Zyklus als Interaktionsterm und Kovariaten einschließlich des PlexiQoL-Gesamtscore zu Baseline. Weitere sekundäre Endpunkte: <u>ORR (Selumetinib-Arm):</u> Schätzer und zweiseitiges 95 %-KI auf der Grundlage der Clopper-Pearson-Methode. <u>DOR (Selumetinib-Arm):</u> Median DOR, 25. und 75. Perzentil sowie 95 %-KI zusammen mit n (%) der Patienten, die auf die Behandlung ansprechen und der geschätzte Prozentsatz der Patienten, die auf die Behandlung ansprechen, + 95 %-KI unter Verwendung der Kaplan-Meier-(KM-)Methode. <u>PFS, TTP, TTR (Selumetinib-Arm):</u> prozentualer Anteil zu spezifischen Zeitpunkten. <u>Beste prozentuale Volumenänderung der Zielläsion gegenüber Studienbeginn während der randomisierten Behandlungsperiode:</u> Mittelwertdifferenz zwischen Selumetinib und Placebo unter Verwendung der Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Kovariaten einschließlich des Volumens der Zielläsion zu Baseline, geographische Region und durchschnittlicher PAINS-pNF-Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion zu Baseline. <u>Anteil der Patienten mit Schmerzlinderung chronischer Schmerzen der Zielläsion während der randomisierten</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Behandlungsperiode:</u> Odds Ratio (OR) zwischen Selumetinib und Placebo mittels logistischen Regressionsmodells mit random-effects mit den Faktoren geographische Region, Behandlung und Zyklus sowie Kovariaten einschließlich des Scores der PAINS-pNF-Schmerzintensität zu Baseline und des Schmerzmedikations-Scores zu Baseline. <u>TTTP:</u> KM-Methode, stratifizierter Log-Rank-Test, Cox-Proportional-Hazards-Modell, welches für Behandlung und geographische Region als feste Effekte sowie chronischer Schmerzintensität der Zielläsion zu Baseline und Score der chronischen Schmerzmedikation nach der modifizierten WHO Analgesic Ladder als Kovariaten adjustiert wurde. <u>Änderung des Schmerzmitteleinsatzes in den Zyklen nach Studienbeginn und insgesamt in der randomisierten Behandlungsperiode gegenüber Studienbeginn:</u> OR zwischen Selumetinib und Placebo hinsichtlich der Verringerung des Schmerzmitteleinsatzes mittels logistischem Regressionsmodell mit random-effects. <u>Änderung der Schmerzbeeinträchtigung anhand PII-pNF in den Zyklen nach Studienbeginn und insgesamt über die randomisierte Behandlungsperiode gegenüber Studienbeginn:</u> Mittelwertdifferenz zwischen Selumetinib und Placebo mittels MMRM mit Kovariaten, einschließlich des PII-pNF-Gesamtscores zur Schmerzbeeinträchtigung zu Baseline. <u>Änderung der PROMIS-Items zur körperlichen Funktionsfähigkeit in Zyklen nach Studienbeginn und insgesamt über die randomisierte Behandlungsperiode gegenüber Studienbeginn:</u> Mittelwertdifferenz zwischen Selumetinib und Placebo mittels MMRM mit Kovariaten, einschließlich des PROMIS-Item-/Gesamtscores zu Baseline. <u>Änderung der Domäne „Hautempfindungen“ des PedsQL (NF1-Modul akute Version 3.0 – Erwachsenenbericht) in Zyklen nach Studienbeginn und insgesamt über die randomisierte Behandlungsperiode gegenüber Studienbeginn:</u> Mittelwertdifferenz zwischen Selumetinib und Placebo mittels MMRM mit Kovariaten, einschließlich PedsQL-Score zu Baseline. <u>Änderung des EQ-5D-5L in Zyklen nach Studienbeginn und insgesamt über die randomisierte Behandlungsperiode gegenüber Studienbeginn:</u> Mittelwertdifferenz zwischen Selumetinib und Placebo mittels MMRM mit Kovariaten, einschließlich des EQ-5D-5L-Scores zu Baseline.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Änderung des EQ-5D VAS in Zyklen nach Studienbeginn und insgesamt über die randomisierte Behandlungsperiode gegenüber Studienbeginn:</u> Mittelwertdifferenz zwischen Selumetinib und Placebo mittels MMRM mit Kovariaten, einschließlich des EQ-5D VAS-Scores zu Baseline. <u>Plasmakonzentrationen und PK-Parameter:</u> Deskriptive Analyse. Explorative Endpunkte: <u>PFS während der randomisierten Behandlungsperiode:</u> Prozentuales PFS unter Selumetinib und Placebo zu spezifischen Zeitpunkten. <u>Höchste Schmerzintensität der Zielläsion anhand des PAINS-pNF in allen Zyklen nach Studienbeginn während der randomisierten Behandlungsperiode:</u> Mittelwertdifferenz zwischen Selumetinib und Placebo mittels MMRM mit geographischer Region als Faktor und Kovariaten, einschließlich des höchsten Schmerzintensitäts-Scores zu Baseline. <u>Prozentuale Änderung der Zielläsion zu Zyklus 30 und 36 gegenüber Studienbeginn:</u> Deskriptive Analyse. <u>PGIS und PGIC:</u> Deskriptive Analyse.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen nach den folgenden Merkmalen: <u>Demographische Charakteristika:</u> • Alter (18 bis < 30, 30 bis < 65, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (Männlich, Weiblich) • Abstammung (Asiatisch, Schwarz oder Afroamerikanisch, Weiß, Andere: Andere und Nicht berichtet) • Ethnie (Hispanisch oder Lateinamerikanisch, Nicht hispanisch oder Lateinamerikanisch) • Geographische Region (Nordamerika: USA und Kanada; Europa: Frankreich, Deutschland, Italien, Polen, Spanien und das Vereinigte Königreich; Asien: China und Japan; Rest der Welt: Australien, Brasilien und Russland) <u>Krankheitsspezifische Charakteristika:</u> • Volumen der Zielläsion zu Baseline (nach Terzilen) • Lokalisation der Zielläsion (Extremitäten; Kopf/Hals: Kopf, Kopf und Hals; Rumpf/Extremitäten; Rumpf: Rumpf, Hals/Rumpf und Körper)
Resultate		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Randomisiert N=145 Behandlungsarm (Selumetinib): n=71 Kontrollarm (Placebo): n=74 b) Behandelt N=145 Behandlungsarm (Selumetinib): n=71 Kontrollarm (Placebo): n=74 c) Analyse des primären Endpunkts ORR N=145 Behandlungsarm (Selumetinib): n=71 Kontrollarm (Placebo): n=74
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Selumetinib: N=71</u> Keine Behandlung erhalten: n=0 Behandlung abgebrochen zu DCO2 (05.08.2024): n=18 ▪ Unerwünschtes Ereignis (n=10) ▪ Entscheidung des Patienten (n=5) ▪ Subjektive Krankheitsprogression (n=2) ▪ Lost to follow-up (n=1) Behandlung vor der Visite zum Ende des Zyklus 12 abgebrochen: n=13 ▪ Unerwünschtes Ereignis (n=7) ▪ Entscheidung des Patienten (n=4) ▪ Subjektive Krankheitsprogression (n=1) ▪ Lost to follow-up (n=1) <u>Placebo: N=74</u> Keine Behandlung erhalten: n=0 Behandlung abgebrochen zu DCO2 (05.08.2024): n=15 ▪ Unerwünschtes Ereignis (n=6) ▪ Entscheidung des Patienten (n=9) ▪ Subjektive Krankheitsprogression (n=0) ▪ Lost to follow-up (n=0) Behandlung vor der Visite zum Ende des Zyklus 12 abgebrochen: n=9 ▪ Unerwünschtes Ereignis (n=5) (Ein Patient im Placebo-Arme wechselte nach Zyklus 8 in der randomisierten Phase aufgrund von Krankheitsprogression in den Selumetinib-Arm und brach die Selumetinib-Behandlung anschließend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		aufgrund eines UE während der offenen Phase vor Abschluss des Zyklus 12 ab) - Entscheidung des Patienten (n=4) - Subjektive Krankheitsprogression (n=0) - Lost to follow-up (n=0) Cross-over zu Selumetinib - Beginn der Selumetinib-Behandlung vor dem Ende des Zyklus 12: n=3 (Zwei Patienten aufgrund Krankheitsprogression festgestellt durch das ICR; Ein Patient aufgrund eines administrativen Fehlers) - Beginn der Selumetinib-Behandlung nach dem Ende des Zyklus 12: n=63
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: 19.11.2021 Database lock: - Interimsanalyse (DCO1): nachdem der 100. randomisierte Studienteilnehmer die Möglichkeit hatte, den 16. Zyklus abzuschließen. Dieser Datenschnitt fand am 26. April 2024 statt. - Primäre Analyse (DCO2): nachdem der letzte Studienteilnehmer die Möglichkeit hatte, den 16. Zyklus abzuschließen (d. h. nach dem Abschluss der Rekrutierung). Dieser Datenschnitt fand am 05. August 2024 statt. - Finale Analyse (Final DCO): ca. 24 Zyklen nachdem der letzte Studienteilnehmer die Studienmedikation erhalten hat. Dieser Datenschnitt fand am 17. März 2025 statt
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 17. März 2025 liegen vor.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

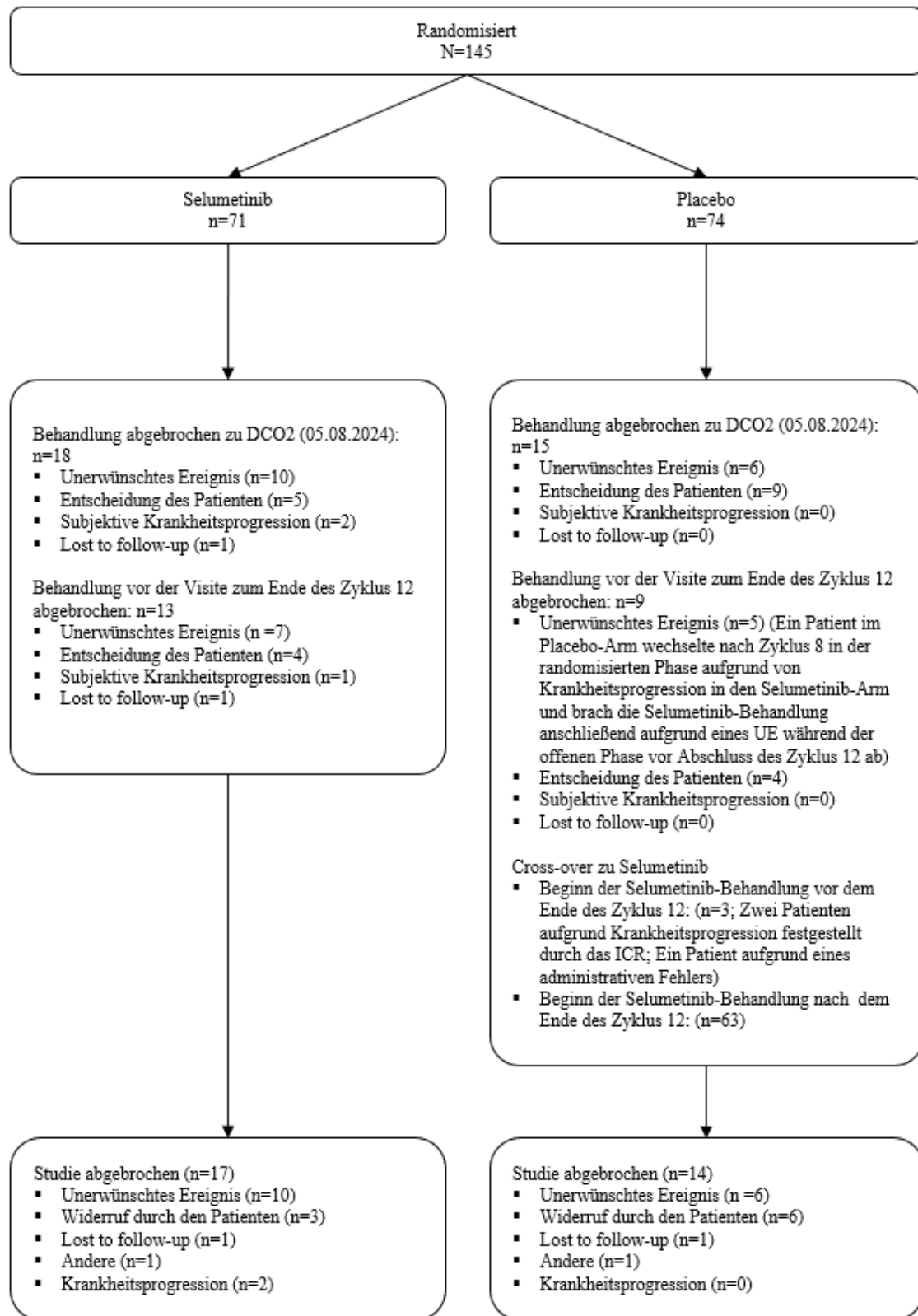


Abbildung 4-64: Patientenfluss zur Studie KOMET – DCO2

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-106 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **KOMET**Studie: **KOMET**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol (D134BC00001 – 4.0): A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET)	A
Statistical Analysis Plan (D134BC00001 – ed. 4): A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Patients with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET)	B
Statistical Analysis Plan (D134BC00001 – ed. 2) for the Summary of Efficacy of Selumetinib 25 mg/m ² bid in Adult Participants with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN): Subgroup Efficacy Analyses	C
Clinical Study Report (D134BC00001 – DCO2 Primary Analysis): A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Two-arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET)	D
ICTRP WHO: A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET)	E
Clinicaltrials.gov: A Phase III, Multicentre, International Study With a Parallel, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants With NF1 Who Have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET)	F
EU CTR: A Phase III, Multicentre, International Study with a Parallel, Randomised, Double blind, Placebo controlled, 2 Arm Design to Assess the Efficacy and Safety of Selumetinib in Adult Participants with NF1 who have Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (KOMET)	G

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Chen 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	H

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie **KOMET** handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Studie (A, B, C, D, E, F, G, H).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IRT-System (A, B, C, D, E, F, G, H).

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral über ein IRT-System, wodurch die Verdeckung der Gruppenzuteilung sichergestellt war (A, B, C, D, E, F, G, H).

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In der Studie **KOMET** wurden die Patienten des Placebo-Studienarms nach Ende des 12. Zyklus auf Selumetinib umgestellt. Unabhängig davon war ein Crossover bei bestätigter Krankheitsprogression bereits vor Abschluss des 12. Zyklus zulässig. Da hiervon lediglich drei Patienten im Placebo-Arm betroffen waren, ist das daraus resultierende Verzerrungspotenzial als vernachlässigbar einzuschätzen. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

In der Gesamtsicht wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie **KOMET** demnach als niedrig eingestuft (A, B, C, D, E, F, G, H).

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtmortalität****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde im Randomised Period SAF analysiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3), das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Die Gesamtmortalität ist ein objektiver Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen. Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurde im Randomised Period SAF analysiert

(siehe Abschnitt 4.2.5.2.3), das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Volumenänderung der Zielläsion**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Die „Volumenänderung der Zielläsion“ wurde mittels volumetrischer MRT und unabhängiger zentraler Überprüfung erhoben, wodurch subjektive Bewertungseinflüsse minimiert wurden. Der Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Es ergaben sich

keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Ansprechen“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Das Tumorsprechen wurde mittels volumetrischer MRT und unabhängiger zentraler Überprüfung erhoben, wodurch subjektive Bewertungseinflüsse minimiert wurden. Der Endpunkt „Ansprechen“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial

beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Ansprechen“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Schmerz anhand PAINS-pNF**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Der Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.1). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz anhand PAINS-pNF“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Schmerzlinderung chronischer Schmerzen**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Der Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ wurde in allen Analysen (Hauptanalyse, Sensitivitätsanalyse I und II) im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für die PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen (elektronisches Tagebuch; siehe Hauptanalyse und Sensitivitätsanalyse I) lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus

12 in beiden Armen bei über 80 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.4). Für „Schmerz anhand PAINS-pNF“ lagen die Rücklaufquoten für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.1). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Schmerz anhand PGIC**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Schmerz anhand PGIC“ wurde für in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Der Endpunkt „Schmerz anhand PGIC“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 80 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.2). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden

Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIC“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Schmerz anhand PGIS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Schmerz anhand PGIS“ wurde für in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Der Endpunkt „Schmerz anhand PGIS“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 80 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.3). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden

Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz anhand PGIS“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Schmerz anhand der Schmerzmedikation**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Der Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten für die PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen (elektronisches Tagebuch) lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 80 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere

Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.4). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Schmerz anhand der Schmerzmedikation“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Der Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.5). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Der Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.6). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitszustand anhand EQ-5D VAS“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Der Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.7). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.8). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PlexiQoL“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL“ wurde in allen Analysen im FAS ausgewertet, das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Die Rücklaufquoten lagen für alle Zeitpunkte nach Studienbeginn bis einschließlich Zyklus 12 in beiden Armen bei über 90 % (bezogen auf alle Patienten unter Behandlung) (diese und weitere Rücklaufquoten siehe Anhang 4-G.1.9). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand PedsQL“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde für in allen Analysen im Randomised Period SAF ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3), das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wurde in allen Analysen im Randomised Period SAF ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3), das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden

Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie **KOMET** war doppelt verblindet, entsprechend waren die Patienten und die Prüfarzte verblindet (A, B, C, D, E, F, G, H).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT“ wurde in allen Analysen im Randomised Period SAF ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3), das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt (A, B, C, D, E, F, G, H).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **KOMET** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C, D, E, F, G, H).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert (A, B, C, D, E, F, G, H).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Behandlung mit Selumetinib bzw. Placebo erfolgte während der randomisierten Phase doppelblind. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT“ wurde in allen Analysen im Randomised Period SAF ausgewertet (siehe Abschnitt 4.2.5.2.3), das ITT-Prinzip wurde somit jeweils adäquat umgesetzt. Es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch wurden keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren identifiziert. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt

„Unerwünschte Ereignisse nach SOC/PT“ insgesamt als niedrig bewertet (A, B, C, D, E, F, G, H).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

- ☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben

- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und

es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung

bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G: Ergänzende Analysen**Anhang 4-G.1: Rücklaufquoten****Anhang 4-G.1.1: PAINS-pNF****Anhang 4-G.1.1.1: PAINS-pNF, chronischer Schmerz – FAS**

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.17.1: eDiary compliance rate for PAINS-pNF chronic target PN pain over the randomised period (Full Analysis Set)

Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)			Placebo (N=74)	
Timepoint	Number of expected daily diary entries [a]	Number of completed daily diary entries and eDiary compliance [b] (%)	Number of expected daily diary entries [a]	Number of completed daily diary entries and eDiary compliance [b] (%)
Baseline	1988	1542 (77.6)	2072	1532 (73.9)
Cycle 1	1988	1922 (96.7)	2072	2036 (98.3)
Cycle 2	1988	1814 (91.2)	2072	2023 (97.6)
Cycle 3	1988	1776 (89.3)	2072	1963 (94.7)
Cycle 4	1988	1722 (86.6)	2072	1954 (94.3)
Cycle 5	1988	1712 (86.1)	2072	1889 (91.2)
Cycle 6	1988	1660 (83.5)	2072	1892 (91.3)
Cycle 7	1988	1661 (83.6)	2072	1858 (89.7)
Cycle 8	1988	1626 (81.8)	2072	1837 (88.7)
Cycle 9	1988	1596 (80.3)	2072	1774 (85.6)
Cycle 10	1988	1565 (78.7)	2072	1768 (85.3)
Cycle 11	1988	1527 (76.8)	2072	1734 (83.7)
Cycle 12	1988	1482 (74.5)	2072	1698 (81.9)

[a] Number of expected daily diary entries for all patients in full analysis set.

[b] A diary entry is considered completed if a daily chronic target PAINS-pNF pain score was recorded.

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pnpnf.sas

Executed: 07FEB2025:12:02:34

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.1.1.2: PAINS-pNF, chronischer Schmerz – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.18.1: eDiary compliance rate for PAINS-pNF chronic target PN pain over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
	Number of expected daily diary entries [a]	Number of completed daily diary entries and eDiary compliance [b] (%)	Number of expected daily diary entries [a]	Number of completed daily diary entries and eDiary compliance [b] (%)
Baseline	1988	1542 (77.6)	2072	1532 (73.9)
Cycle 1	1942	1922 (99.0)	2072	2036 (98.3)
Cycle 2	1881	1814 (96.4)	2070	2023 (97.7)
Cycle 3	1835	1776 (96.8)	2044	1963 (96.0)
Cycle 4	1820	1722 (94.6)	2005	1954 (97.5)
Cycle 5	1820	1712 (94.1)	1960	1889 (96.4)
Cycle 6	1820	1660 (91.2)	1954	1892 (96.8)
Cycle 7	1809	1661 (91.8)	1932	1858 (96.2)
Cycle 8	1776	1626 (91.6)	1925	1837 (95.4)
Cycle 9	1712	1596 (93.2)	1904	1774 (93.2)
Cycle 10	1706	1565 (91.7)	1879	1768 (94.1)
Cycle 11	1659	1527 (92.0)	1870	1734 (92.7)
Cycle 12	1624	1482 (91.3)	1848	1698 (91.9)

[a] Number of expected daily diary entries while patient is on treatment.

[b] A diary entry is considered completed if a daily chronic target PAINS-pNF pain score was recorded.

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pnpnf.sas

Executed: 07FEB2025:12:02:36

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.1.1.3: PAINS-pNF, Schmerzspitze – FAS

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.8.1: eDiary compliance rate for PAINS-pNF spike target PN pain over the randomised period (Full Analysis Set)

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
	Number of expected daily diary entries [a]	Number of completed daily diary entries and eDiary compliance [b] (%)	Number of expected daily diary entries [a]	Number of completed daily diary entries and eDiary compliance [b] (%)
Baseline	1988	1542 (77.6)	2072	1532 (73.9)
Cycle 1	1988	1922 (96.7)	2072	2036 (98.3)
Cycle 2	1988	1814 (91.2)	2072	2023 (97.6)
Cycle 3	1988	1776 (89.3)	2072	1963 (94.7)
Cycle 4	1988	1722 (86.6)	2072	1954 (94.3)
Cycle 5	1988	1712 (86.1)	2072	1889 (91.2)
Cycle 6	1988	1660 (83.5)	2072	1892 (91.3)
Cycle 7	1988	1661 (83.6)	2072	1858 (89.7)
Cycle 8	1988	1626 (81.8)	2072	1837 (88.7)
Cycle 9	1988	1596 (80.3)	2072	1774 (85.6)
Cycle 10	1988	1565 (78.7)	2072	1768 (85.3)
Cycle 11	1988	1527 (76.8)	2072	1734 (83.7)
Cycle 12	1988	1482 (74.5)	2072	1698 (81.9)

[a] Number of expected daily diary entries for all patients in full analysis set.

[b] A diary entry is considered completed if a daily spike target PAINS-pNF pain score was recorded.

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pnpnf.sas

Executed: 07FEB2025:12:02:20

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.1.1.4: PAINS-pNF, Schmerzspitze – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.9.1: eDiary compliance rate for PAINS-pNF spike target PN pain over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
	Number of expected daily diary entries [a]	Number of completed daily diary entries and eDiary compliance [b] (%)	Number of expected daily diary entries [a]	Number of completed daily diary entries and eDiary compliance [b] (%)
Baseline	1988	1542 (77.6)	2072	1532 (73.9)
Cycle 1	1942	1922 (99.0)	2072	2036 (98.3)
Cycle 2	1881	1814 (96.4)	2070	2023 (97.7)
Cycle 3	1835	1776 (96.8)	2044	1963 (96.0)
Cycle 4	1820	1722 (94.6)	2005	1954 (97.5)
Cycle 5	1820	1712 (94.1)	1960	1889 (96.4)
Cycle 6	1820	1660 (91.2)	1954	1892 (96.8)
Cycle 7	1809	1661 (91.8)	1932	1858 (96.2)
Cycle 8	1776	1626 (91.6)	1925	1837 (95.4)
Cycle 9	1712	1596 (93.2)	1904	1774 (93.2)
Cycle 10	1706	1565 (91.7)	1879	1768 (94.1)
Cycle 11	1659	1527 (92.0)	1870	1734 (92.7)
Cycle 12	1624	1482 (91.3)	1848	1698 (91.9)

[a] Number of expected daily diary entries while patient is on treatment.

[b] A diary entry is considered completed if a daily spike target PAINS-pNF pain score was recorded.

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pnpnf.sas

Executed: 07FEB2025:12:02:27

Anhang 4-G.1.2: PGIC**Anhang 4-G.1.2.1: PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum), chronischer Schmerz – FAS**

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.14.1: Instrument completion rate for PGIC with chronic pain responses since last visit to the study site over the randomised period (Full Analysis Set)

	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Timepoint	PGIC assessment completed [a] n (%)	PGIC assessment completed [a] n (%)
Cycle 1, Day 28	67 (94.37)	74 (100)
Cycle 2, Day 28	65 (91.55)	73 (98.65)
Cycle 4, Day 28	64 (90.14)	68 (91.89)
Cycle 6, Day 28	64 (90.14)	67 (90.54)
Cycle 8, Day 28	58 (81.69)	64 (86.49)
Cycle 10, Day 28	58 (81.69)	60 (81.08)
Cycle 12, Day 28	57 (80.28)	58 (78.38)

[a] Completion rate is calculated among subjects in Full analysis set.

PGIC = Patient Global Impression of Change.

n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pgi.sas

Executed: 11FEB2025 18:52:26

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.1.2.2: PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum), chronischer Schmerz – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.15.1: Instrument completion rate for PGIC with chronic pain responses since last visit to the study site over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
	PGIC assessment expected n	PGIC assessment completed [a] n (%)	PGIC assessment expected n	PGIC assessment completed [a] n (%)
Cycle 1, Day 28	71	67 (94.37)	74	74 (100)
Cycle 2, Day 28	67	65 (97.01)	74	73 (98.65)
Cycle 4, Day 28	65	64 (98.46)	73	68 (93.15)
Cycle 6, Day 28	65	64 (98.46)	70	67 (95.71)
Cycle 8, Day 28	64	58 (90.63)	69	64 (92.75)
Cycle 10, Day 28	61	58 (95.08)	68	60 (88.24)
Cycle 12, Day 28	58	57 (98.28)	66	58 (87.88)

[a] Completion rate is calculated among subjects with a PGIC assessment expected.

PGIC = Patient Global Impression of Change.

n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pgi.sas

Executed: 11FEB2025 18:52:26

Anhang 4-G.1.2.3: PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum), Schmerzspitze – FAS

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.29.1: Instrument completion rate for PGIC with spike of pain responses since last visit to the study site over the randomised period (Full Analysis Set)

	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Timepoint	PGIC assessment completed [a] n (%)	PGIC assessment completed [a] n (%)
Cycle 1, Day 28	67 (94.37)	74 (100)
Cycle 2, Day 28	65 (91.55)	73 (98.65)
Cycle 4, Day 28	64 (90.14)	68 (91.89)
Cycle 6, Day 28	64 (90.14)	67 (90.54)
Cycle 8, Day 28	58 (81.69)	64 (86.49)
Cycle 10, Day 28	58 (81.69)	60 (81.08)
Cycle 12, Day 28	57 (80.28)	58 (78.38)

[a] Completion rate is calculated among subjects in Full analysis set.

PGIC = Patient Global Impression of Change.

n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pgi.sas

Executed: 11FEB2025 18:52:27

Anhang 4-G.1.2.4: PGIC 1 (Schmerzen seit der letzten Visite im Studienzentrum), Schmerzspitze – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.30.1: Instrument completion rate for PGIC with spike of pain responses since last visit to the study site over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
	PGIC assessment expected n	PGIC assessment completed [a] n (%)	PGIC assessment expected n	PGIC assessment completed [a] n (%)
Cycle 1, Day 28	71	67 (94.37)	74	74 (100)
Cycle 2, Day 28	67	65 (97.01)	74	73 (98.65)
Cycle 4, Day 28	65	64 (98.46)	73	68 (93.15)
Cycle 6, Day 28	65	64 (98.46)	70	67 (95.71)
Cycle 8, Day 28	64	58 (90.63)	69	64 (92.75)
Cycle 10, Day 28	61	58 (95.08)	68	60 (88.24)
Cycle 12, Day 28	58	57 (98.28)	66	58 (87.88)

[a] Completion rate is calculated among subjects with a PGIC assessment expected.

PGIC = Patient Global Impression of Change.

n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pgi.sas

Executed: 11FEB2025 18:52:28

Anhang 4-G.1.2.5: PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation), chronischer Schmerz – FAS

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.44.1: Instrument completion rate for PGIC with chronic pain responses since starting the study medication over the randomised period (Full Analysis Set)

	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Timepoint	PGIC assessment completed [a] n (%)	PGIC assessment completed [a] n (%)
Cycle 12, Day 28	57 (80.28)	58 (78.38)

[a] Completion rate is calculated among subjects in Full analysis set.

PGIC = Patient Global Impression of Change.

n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pgi.sas

Executed: 26SEP2025 13:06:36

Anhang 4-G.1.2.6: PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation), chronischer Schmerz – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.45.1: Instrument completion rate for PGIC with chronic pain responses since starting the study medication over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
	PGIC assessment expected n	PGIC assessment completed [a] n (%)	PGIC assessment expected n	PGIC assessment completed [a] n (%)
Cycle 12, Day 28	58	57 (98.28)	66	58 (87.88)

[a] Completion rate is calculated among subjects with a PGIC assessment expected.

PGIC = Patient Global Impression of Change.

n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pgi.sas

Executed: 26SEP2025 13:06:37

Anhang 4-G.1.2.7: PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation), Schmerzspitze – FAS

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.59.1: Instrument completion rate for PGIC with spike of pain responses since starting the study medication over the randomised period (Full Analysis Set)

	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Timepoint	PGIC assessment completed [a] n (%)	PGIC assessment completed [a] n (%)
Cycle 12, Day 28	57 (80.28)	58 (78.38)

[a] Completion rate is calculated among subjects in Full analysis set.

PGIC = Patient Global Impression of Change.

n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pgi.sas

Executed: 26SEP2025 13:06:38

Anhang 4-G.1.2.8: PGIC 2 (Schmerzen seit Beginn der Studienmedikation), Schmerzspitze – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.60.1: Instrument completion rate for PGIC with spike of pain responses since starting the study medication over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
	PGIC assessment expected n	PGIC assessment completed [a] n (%)	PGIC assessment expected n	PGIC assessment completed [a] n (%)
Timepoint				
Cycle 12, Day 28	58	57 (98.28)	66	58 (87.88)

[a] Completion rate is calculated among subjects with a PGIC assessment expected.

PGIC = Patient Global Impression of Change.

n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pgi.sas

Executed: 26SEP2025 13:06:38

Anhang 4-G.1.3: PGIS**Anhang 4-G.1.3.1: PGIS, chronischer Schmerz – FAS**

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.8.1: Instrument completion rate for PGIS with chronic pain responses over the randomised period (Full Analysis Set)

	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Timepoint	PGIS assessment completed [a] n (%)	PGIS assessment completed [a] n (%)
Baseline	70 (98.59)	72 (97.30)
Cycle 1, Day 28	67 (94.37)	74 (100)
Cycle 2, Day 28	65 (91.55)	73 (98.65)
Cycle 4, Day 28	64 (90.14)	68 (91.89)
Cycle 6, Day 28	64 (90.14)	67 (90.54)
Cycle 8, Day 28	58 (81.69)	64 (86.49)
Cycle 10, Day 28	58 (81.69)	60 (81.08)
Cycle 12, Day 28	57 (80.28)	58 (78.38)

[a] Completion rate is calculated among subjects in Full analysis set.

PGIS = Patient Global Impression of Severity.

n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pgi.sas

Executed: 11FEB2025 18:52:23

Anhang 4-G.1.3.2: PGIS, chronischer Schmerz – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.9.1: Instrument completion rate for PGIS with chronic pain responses over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
	PGIS assessment expected n	PGIS assessment completed [a] n (%)	PGIS assessment expected n	PGIS assessment completed [a] n (%)
Baseline	71	70 (98.59)	74	72 (97.30)
Cycle 1, Day 28	71	67 (94.37)	74	74 (100)
Cycle 2, Day 28	67	65 (97.01)	74	73 (98.65)
Cycle 4, Day 28	65	64 (98.46)	73	68 (93.15)
Cycle 6, Day 28	65	64 (98.46)	70	67 (95.71)
Cycle 8, Day 28	64	58 (90.63)	69	64 (92.75)
Cycle 10, Day 28	61	58 (95.08)	68	60 (88.24)
Cycle 12, Day 28	58	57 (98.28)	66	58 (87.88)

[a] Completion rate is calculated among subjects with a PGIS assessment expected.

PGIS = Patient Global Impression of Severity.

n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pgi.sas

Executed: 11FEB2025 18:52:24

Anhang 4-G.1.3.3: PGIS, Schmerzspitze – FAS

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.17.1: Instrument completion rate for PGIS with spike of pain responses over the randomised period (Full Analysis Set)

	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Timepoint	PGIS assessment completed [a] n (%)	PGIS assessment completed [a] n (%)
Baseline	70 (98.59)	72 (97.30)
Cycle 1, Day 28	67 (94.37)	74 (100)
Cycle 2, Day 28	65 (91.55)	73 (98.65)
Cycle 4, Day 28	64 (90.14)	68 (91.89)
Cycle 6, Day 28	64 (90.14)	67 (90.54)
Cycle 8, Day 28	58 (81.69)	64 (86.49)
Cycle 10, Day 28	58 (81.69)	60 (81.08)
Cycle 12, Day 28	57 (80.28)	58 (78.38)

[a] Completion rate is calculated among subjects in Full analysis set.

PGIS = Patient Global Impression of Severity.

n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pgi.sas

Executed: 11FEB2025 18:52:24

Anhang 4-G.1.3.4: PGIS, Schmerzspitze – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.18.1: Instrument completion rate for PGIS with spike of pain responses over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
	PGIS assessment expected n	PGIS assessment completed [a] n (%)	PGIS assessment expected n	PGIS assessment completed [a] n (%)
Baseline	71	70 (98.59)	74	72 (97.30)
Cycle 1, Day 28	71	67 (94.37)	74	74 (100)
Cycle 2, Day 28	67	65 (97.01)	74	73 (98.65)
Cycle 4, Day 28	65	64 (98.46)	73	68 (93.15)
Cycle 6, Day 28	65	64 (98.46)	70	67 (95.71)
Cycle 8, Day 28	64	58 (90.63)	69	64 (92.75)
Cycle 10, Day 28	61	58 (95.08)	68	60 (88.24)
Cycle 12, Day 28	58	57 (98.28)	66	58 (87.88)

[a] Completion rate is calculated among subjects with a PGIS assessment expected.

PGIS = Patient Global Impression of Severity.

n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_pgi.sas

Executed: 11FEB2025 18:52:25

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.1.4: PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch**Anhang 4-G.1.4.1: PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch – FAS**

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.26.1: eDiary compliance rate for chronic PN pain medication over the randomised period (Full Analysis Set)

	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
Timepoint	Number of expected daily diary entries [a]	Number of completed daily diary entries and eDiary compliance [b] (%)	Number of expected daily diary entries [a]	Number of completed daily diary entries and eDiary compliance [b] (%)
Baseline	1988	1498 (75.4)	2072	1449 (69.9)
Cycle 1	1988	1869 (94.0)	2072	1932 (93.2)
Cycle 2	1988	1778 (89.4)	2072	1931 (93.2)
Cycle 3	1988	1733 (87.2)	2072	1871 (90.3)
Cycle 4	1988	1682 (84.6)	2072	1877 (90.6)
Cycle 5	1988	1664 (83.7)	2072	1828 (88.2)
Cycle 6	1988	1623 (81.6)	2072	1803 (87.0)
Cycle 7	1988	1619 (81.4)	2072	1773 (85.6)
Cycle 8	1988	1597 (80.3)	2072	1747 (84.3)
Cycle 9	1988	1549 (77.9)	2072	1694 (81.8)
Cycle 10	1988	1526 (76.8)	2072	1691 (81.6)
Cycle 11	1988	1483 (74.6)	2072	1648 (79.5)
Cycle 12	1988	1444 (72.6)	2072	1625 (78.4)

[a] Number of expected daily diary entries for all patients in full analysis set.

[b] A diary entry is considered completed if question 'Did you take any medication for your tumour pain from the time you went to bed last night until now (including overnight)?' was answered and the items after it are answered if applicable.

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_painmed_ed diary.sas

Executed: 06AUG2025:18:06:54

Anhang 4-G.1.4.2: PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.27.1: eDiary compliance rate for chronic PN pain medication over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
Timepoint	Number of expected daily diary entries [a]	Number of completed daily diary entries and eDiary compliance [b] (%)	Number of expected daily diary entries [a]	Number of completed daily diary entries and eDiary compliance [b] (%)
Baseline	1988	1498 (75.4)	2072	1449 (69.9)
Cycle 1	1942	1869 (96.2)	2072	1932 (93.2)
Cycle 2	1881	1778 (94.5)	2070	1931 (93.3)
Cycle 3	1835	1733 (94.4)	2044	1871 (91.5)
Cycle 4	1820	1682 (92.4)	2005	1877 (93.6)
Cycle 5	1820	1664 (91.4)	1960	1828 (93.3)
Cycle 6	1820	1623 (89.2)	1954	1803 (92.3)
Cycle 7	1809	1619 (89.5)	1932	1773 (91.8)
Cycle 8	1776	1597 (89.9)	1925	1747 (90.8)
Cycle 9	1712	1549 (90.5)	1904	1694 (89.0)
Cycle 10	1706	1526 (89.4)	1879	1691 (90.0)
Cycle 11	1659	1483 (89.4)	1870	1648 (88.1)
Cycle 12	1624	1444 (88.9)	1848	1625 (87.9)

[a] Number of expected daily diary entries while patient is on treatment.

[b] A diary entry is considered completed if question 'Did you take any medication for your tumour pain from the time you went to bed last night until now (including overnight)?' was answered and the items after it are answered if applicable.

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_cmpl_painmed_ed diary.sas

Executed: 06AUG2025:18:06:55

Anhang 4-G.1.5: PII-pNF**Anhang 4-G.1.5.1: PII-pNF – FAS**

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

page 1 of 1

Table 15.8.1: Instrument completion rate for PII-PNF over the randomised period (Full Analysis Set)

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
	All questions completed [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)	All questions completed [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)
Baseline	47 (66.2)	70 (98.6)	50 (67.6)	72 (97.3)
Cycle 1, Day 28	45 (63.4)	67 (94.4)	54 (73.0)	74 (100)
Cycle 2, Day 28	44 (62.0)	65 (91.5)	54 (73.0)	73 (98.6)
Cycle 4, Day 28	45 (63.4)	64 (90.1)	49 (66.2)	68 (91.9)
Cycle 6, Day 28	43 (60.6)	64 (90.1)	48 (64.9)	67 (90.5)
Cycle 8, Day 28	44 (62.0)	58 (81.7)	44 (59.5)	64 (86.5)
Cycle 10, Day 28	37 (52.1)	59 (83.1)	44 (59.5)	63 (85.1)
Cycle 12, Day 28	40 (56.3)	58 (81.7)	43 (58.1)	61 (82.4)

[a] Completion rate is calculated among subjects in Full analysis set. Subjects are expected to complete PROs while on treatment.

PRO = Patient-reported outcome ; n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

PII-pNF Pain interference index – plexiform neurofibroma.

Program: t_cmpl_piipnf.sas

Executed: 24FEB2025 16:35:41

Anhang 4-G.1.5.2: PII-pNF – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 15.9.1: Instrument completion rate for PII-PNF over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)			Placebo (N=74)		
	PRO assessment expected n	All questions completed [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)	PRO assessment expected n	All questions completed [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)
Baseline	71	47 (66.2)	70 (98.6)	74	50 (67.6)	72 (97.3)
Cycle 1, Day 28	71	45 (63.4)	67 (94.4)	74	54 (73.0)	74 (100)
Cycle 2, Day 28	67	44 (65.7)	65 (97.0)	74	54 (73.0)	73 (98.6)
Cycle 4, Day 28	65	45 (69.2)	64 (98.5)	73	49 (67.1)	68 (93.2)
Cycle 6, Day 28	65	43 (66.2)	64 (98.5)	70	48 (68.6)	67 (95.7)
Cycle 8, Day 28	64	44 (68.8)	58 (90.6)	69	44 (63.8)	64 (92.8)
Cycle 10, Day 28	61	37 (60.7)	59 (96.7)	68	44 (64.7)	63 (92.6)
Cycle 12, Day 28	58	40 (69.0)	58 (100)	66	43 (65.2)	61 (92.4)

[a] Completion rate is calculated among subjects with a PRO assessment expected. Subjects are expected to complete PROs while on treatment. Rate greater than 100 % when

a subject continues to complete after discontinuation.

PRO = Patient-reported outcome ; n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

PII-pNF Pain interference index – plexiform neurofibroma.

Program: t_cmpl_piipnf.sas

Executed: 24FEB2025 16:35:44

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.1.6: EQ-5D VAS**Anhang 4-G.1.6.1: EQ-5D VAS – FAS**

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 13.8.1: Instrument completion rate for EQ-VAS over the randomised period (Full Analysis Set)

	Selumetinib 25 mg/m ² BID (N=71)	Placebo (N=74)
Timepoint	EQ-VAS Completed [a] n (%)	EQ-VAS Completed [a] n (%)
Baseline	70 (98.6)	72 (97.3)
Cycle 2, Day 28	64 (90.1)	73 (98.6)
Cycle 4, Day 28	64 (90.1)	68 (91.9)
Cycle 8, Day 28	59 (83.1)	65 (87.8)
Cycle 12, Day 28	58 (81.7)	61 (82.4)

[a] Completion rate is calculated among subjects in Full analysis set. Subjects are expected to complete EQ-VAS while on treatment.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

EQ-VAS EuroQol visual analogue scale.

Program: t_cmpl_eqvas.sas

Executed: 01OCT2025 17:13:05

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.1.6.2: EQ-5D VAS – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 13.9.1: Instrument completion rate for EQ-VAS over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
	EQ-VAS Expected n	EQ-VAS Completed [a] n (%)	EQ-VAS Expected n	EQ-VAS Completed [a] n (%)
Baseline	71	70 (98.6)	74	72 (97.3)
Cycle 2, Day 28	71	64 (90.1)	74	73 (98.6)
Cycle 4, Day 28	65	64 (98.5)	73	68 (93.2)
Cycle 8, Day 28	65	59 (90.8)	69	65 (94.2)
Cycle 12, Day 28	60	58 (96.7)	67	61 (91.0)

[a] Completion rate is calculated among subjects with a EQ-VAS expected. Subjects are expected to complete EQ-VAS while on treatment. Rate greater than 100% when a subject continues to complete after discontinuation.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

EQ-VAS EuroQol visual analogue scale.

Program: t_cmpl_eqvas.sas

Executed: 01OCT2025 17:13:06

Anhang 4-G.1.7: PROMIS**Anhang 4-G.1.7.1: PROMIS – FAS**

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 16.8.1: Instrument completion rate for PROMIS over the randomised period (Full Analysis Set)

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)		Placebo (N=74)	
	All questions completed [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)	All questions completed [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)
Baseline	70 (98.6)	70 (98.6)	72 (97.3)	72 (97.3)
Cycle 2, Day 28	64 (90.1)	64 (90.1)	73 (98.6)	73 (98.6)
Cycle 4, Day 28	64 (90.1)	64 (90.1)	68 (91.9)	68 (91.9)
Cycle 8, Day 28	59 (83.1)	59 (83.1)	65 (87.8)	65 (87.8)
Cycle 12, Day 28	58 (81.7)	58 (81.7)	61 (82.4)	61 (82.4)

[a] Completion rate is calculated among subjects in Full analysis set. Subjects are expected to complete PROs while on treatment.

PRO = Patient-reported outcome ; n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

PROMIS Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.

Program: t_cmpl_promis.sas

Executed: 14FEB2025 11:08:48

Anhang 4-G.1.7.2: PROMIS – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 16.9.1: Instrument completion rate for PROMIS over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)			Placebo (N=74)		
	PRO assessment expected n	All questions completed [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)	PRO assessment expected n	All questions completed [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)
Baseline	71	70 (98.6)	70 (98.6)	74	72 (97.3)	72 (97.3)
Cycle 2, Day 28	71	64 (90.1)	64 (90.1)	74	73 (98.6)	73 (98.6)
Cycle 4, Day 28	65	64 (98.5)	64 (98.5)	73	68 (93.2)	68 (93.2)
Cycle 8, Day 28	65	59 (90.8)	59 (90.8)	69	65 (94.2)	65 (94.2)
Cycle 12, Day 28	60	58 (96.7)	58 (96.7)	67	61 (91.0)	61 (91.0)

[a] Completion rate is calculated among subjects with a PRO assessment expected. Subjects are expected to complete PROs while on treatment. Rate greater than 100 % when

a subject continues to complete after discontinuation.

PRO = Patient-reported outcome ; n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

PROMIS Patient-Reported Outcomes Measurement Information System.

Program: t_cmpl_promis.sas

Executed: 14FEB2025 11:08:50

Anhang 4-G.1.8: PlexiQoL**Anhang 4-G.1.8.1: PlexiQoL – FAS**

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

page 1 of 1

Table 20.8.1: Instrument completion rate for PlexiQoL over the randomised period (Full Analysis Set)

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)			Placebo (N=74)		
	All questions completed [a] n (%)	Met minimum requirements for scoring [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)	All questions completed [a] n (%)	Met minimum requirements for scoring [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)
Baseline	70 (98.6)	70 (98.6)	71 (100)	72 (97.3)	72 (97.3)	72 (97.3)
Cycle 2, Day 28	64 (90.1)	64 (90.1)	64 (90.1)	73 (98.6)	73 (98.6)	73 (98.6)
Cycle 4, Day 28	64 (90.1)	64 (90.1)	64 (90.1)	68 (91.9)	68 (91.9)	68 (91.9)
Cycle 8, Day 28	59 (83.1)	59 (83.1)	59 (83.1)	65 (87.8)	65 (87.8)	65 (87.8)
Cycle 12, Day 28	58 (81.7)	58 (81.7)	58 (81.7)	61 (82.4)	61 (82.4)	61 (82.4)

[a] Completion rate is calculated among subjects in Full analysis set. Subjects are expected to complete PROs while on treatment.

PRO = Patient-reported outcome ; n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

PlexiQoL Plexiform Neurofibroma Quality of Life scale.

If >3 items are missing, score is not derived.

Program: t_cmpl_plexi.sas

Executed: 03FEB2025 16:45:55

Anhang 4-G.1.8.2: PlexiQoL – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 20.9.1: Instrument completion rate for PlexiQoL over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)				Placebo (N=74)			
	PRO assessment expected n	All questions completed [a] n (%)	Met minimum requirements for scoring [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)	PRO assessment expected n	All questions completed [a] n (%)	Met minimum requirements for scoring [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)
Baseline	71	70 (98.6)	70 (98.6)	71 (100)	74	72 (97.3)	72 (97.3)	72 (97.3)
Cycle 2, Day 28	71	64 (90.1)	64 (90.1)	64 (90.1)	74	73 (98.6)	73 (98.6)	73 (98.6)
Cycle 4, Day 28	65	64 (98.5)	64 (98.5)	64 (98.5)	73	68 (93.2)	68 (93.2)	68 (93.2)
Cycle 8, Day 28	65	59 (90.8)	59 (90.8)	59 (90.8)	69	65 (94.2)	65 (94.2)	65 (94.2)
Cycle 12, Day 28	60	58 (96.7)	58 (96.7)	58 (96.7)	67	61 (91.0)	61 (91.0)	61 (91.0)

[a] Completion rate is calculated among subjects with a PRO assessment expected. Subjects are expected to complete PROs while on treatment. Rate greater than 100 % when

a subject continues to complete after discontinuation.

PRO = Patient-reported outcome ; n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

PlexiQoL Plexiform Neurofibroma Quality of Life scale.

If >3 items are missing, score is not derived.

Program: t_cmpl_plexi.sas

Executed: 03FEB2025 16:45:56

Anhang 4-G.1.9: PedsQL NF1**Anhang 4-G.1.9.1: PedsQL NF1 – FAS**

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

page 1 of 1

Table 19.8.1: Instrument completion rate for PedsQL NF1 module over the randomised period (Full Analysis Set)

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)			Placebo (N=74)		
	All questions completed [a] n (%)	Met minimum requirements for scoring [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)	All questions completed [a] n (%)	Met minimum requirements for scoring [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)
Baseline	71 (100)	71 (100)	71 (100)	72 (97.3)	72 (97.3)	72 (97.3)
Cycle 2, Day 28	64 (90.1)	64 (90.1)	64 (90.1)	73 (98.6)	73 (98.6)	73 (98.6)
Cycle 4, Day 28	64 (90.1)	64 (90.1)	64 (90.1)	68 (91.9)	68 (91.9)	68 (91.9)
Cycle 8, Day 28	59 (83.1)	59 (83.1)	59 (83.1)	65 (87.8)	65 (87.8)	65 (87.8)
Cycle 12, Day 28	58 (81.7)	58 (81.7)	58 (81.7)	61 (82.4)	61 (82.4)	61 (82.4)

[a] Completion rate is calculated among subjects in Full analysis set. Subjects are expected to complete PROs while on treatment.

PRO = Patient-reported outcome ; n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

PedsQL NF1 Paediatric Quality of Life Inventory Neurofibromatosis type 1 ; Adult version of PedsQL NF1 is used.

If >50% items are missing, score is not derived.

Program: t_cmpl_pedsql.sas

Executed: 03FEB2025 16:48:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.1.9.2: PedsQL NF1 – FAS – bezogen auf alle Patienten unter Behandlung

Protocol Number: D134BC00001 Phase III

page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 19.9.1: Instrument completion rate for PedsQL NF1 module over the randomised period (Full Analysis Set) - among subjects expected to have an assessment

Timepoint	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)				Placebo (N=74)			
	PRO assessment expected n	All questions completed [a] n (%)	Met minimum requirements for scoring [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)	PRO assessment expected n	All questions completed [a] n (%)	Met minimum requirements for scoring [a] n (%)	At least one question completed [a] n (%)
Baseline	71	71 (100)	71 (100)	71 (100)	74	72 (97.3)	72 (97.3)	72 (97.3)
Cycle 2, Day 28	71	64 (90.1)	64 (90.1)	64 (90.1)	74	73 (98.6)	73 (98.6)	73 (98.6)
Cycle 4, Day 28	65	64 (98.5)	64 (98.5)	64 (98.5)	73	68 (93.2)	68 (93.2)	68 (93.2)
Cycle 8, Day 28	65	59 (90.8)	59 (90.8)	59 (90.8)	69	65 (94.2)	65 (94.2)	65 (94.2)
Cycle 12, Day 28	60	58 (96.7)	58 (96.7)	58 (96.7)	67	61 (91.0)	61 (91.0)	61 (91.0)

[a] Completion rate is calculated among subjects with a PRO assessment expected. Subjects are expected to complete PROs while on treatment. Rate greater than 100 % when

a subject continues to complete after discontinuation.

PRO = Patient-reported outcome ; n = Number of subjects per category ; N = Number of subjects in treatment group from full analysis set.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

PedsQL NF1 Paediatric Quality of Life Inventory Neurofibromatosis type 1 ; Adult version of PedsQL NF1 is used.

If >50% items are missing, score is not derived.

Program: t_cmpl_pedsql.sas

Executed: 03FEB2025 16:48:19

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.2: Unerwünschte Ereignisse nach System Organ Class und Preferred Term

Anhang 4-G.2.1: UE jeglichen Schweregrads

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Infections and infestations

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	38 (53.52%)	1.43 (0.74,2.75)	1.20 (0.86,1.68)	0.09 (-0.07,0.25)	0.321
Placebo N=74	33 (44.59%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Infections and infestations PT: COVID-19

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	11 (15.49%)	0.72 (0.31,1.70)	0.76 (0.38,1.55)	-0.05 (-0.17,0.08)	0.519
Placebo N=74	15 (20.27%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Infections and infestations PT: Paronychia

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	9 (12.68%)	3.44 (0.89,13.26)	3.13 (0.88,11.08)	0.09 (0.00,0.18)	0.074
Placebo N=74	3 (4.05%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Blood and lymphatic system disorders

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	8 (11.27%)	0.73 (0.27,1.93)	0.76 (0.32,1.77)	-0.04 (-0.15,0.07)	0.625
Placebo N=74	11 (14.86%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Blood and lymphatic system disorders PT: Anaemia

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	5 (7.04%)	0.63 (0.19,2.01)	0.65 (0.22,1.90)	-0.04 (-0.13,0.05)	0.564
Placebo N=74	8 (10.81%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Metabolism and nutrition disorders

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	7 (9.86%)	0.51 (0.19,1.37)	0.56 (0.24,1.33)	-0.08 (-0.19,0.03)	0.230
Placebo N=74	13 (17.57%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Metabolism and nutrition disorders PT: Decreased appetite

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	1 (1.41%)	0.12 (0.01,0.97)	0.13 (0.02,1.02)	-0.09 (-0.17,-0.02)	0.034
Placebo N=74	8 (10.81%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Nervous system disorders

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	20 (28.17%)	1.06 (0.51,2.19)	1.04 (0.62,1.77)	0.01 (-0.13,0.16)	1.000
Placebo N=74	20 (27.03%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Nervous system disorders PT: Headache

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	8 (11.27%)	0.92 (0.33,2.53)	0.93 (0.38,2.27)	-0.01 (-0.11,0.10)	1.000
Placebo N=74	9 (12.16%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Eye disorders

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	12 (16.90%)	1.47 (0.58,3.74)	1.39 (0.62,3.09)	0.05 (-0.07,0.16)	0.483
Placebo N=74	9 (12.16%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Respiratory/thoracic/mediastinal disorders

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	12 (16.90%)	1.05 (0.44,2.52)	1.04 (0.50,2.16)	0.01 (-0.11,0.13)	1.000
Placebo N=74	12 (16.22%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Gastrointestinal disorders

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	53 (74.65%)	3.86 (1.91,7.82)	1.73 (1.29,2.32)	0.31 (0.16,0.47)	<0.001
Placebo N=74	32 (43.24%)				

 OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Gastrointestinal disorders PT: Diarrhoea

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	30 (42.25%)	5.28 (2.28,12.26)	3.47 (1.78,6.79)	0.30 (0.16,0.44)	<0.001
Placebo N=74	9 (12.16%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Gastrointestinal disorders PT: Nausea

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	18 (25.35%)	1.75 (0.77,3.97)	1.56 (0.81,3.01)	0.09 (-0.04,0.22)	0.220
Placebo N=74	12 (16.22%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Gastrointestinal disorders PT: Vomiting

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	18 (25.35%)	3.85 (1.43,10.37)	3.13 (1.32,7.42)	0.17 (0.05,0.29)	0.007
Placebo N=74	6 (8.11%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	64 (90.14%)	16.88 (6.76,42.13)	2.57 (1.86,3.53)	0.55 (0.42,0.68)	<0.001
Placebo N=74	26 (35.14%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders PT: Alopecia

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	13 (18.31%)	1.85 (0.72,4.78)	1.69 (0.75,3.84)	0.07 (-0.04,0.19)	0.242
Placebo N=74	8 (10.81%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders PT: Dermatitis acneiform

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	42 (59.15%)	11.95 (4.99,28.61)	5.47 (2.77,10.83)	0.48 (0.35,0.62)	<0.001
Placebo N=74	8 (10.81%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders PT: Dry skin

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	13 (18.31%)	3.92 (1.21,12.68)	3.39 (1.16,9.90)	0.13 (0.03,0.23)	0.020
Placebo N=74	4 (5.41%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Skin and subcutaneous tissue disorders PT: Rash

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	11 (15.49%)	4.34 (1.16,16.28)	3.82 (1.11,13.13)	0.11 (0.02,0.21)	0.025
Placebo N=74	3 (4.05%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	19 (26.76%)	1.23 (0.58,2.61)	1.16 (0.66,2.05)	0.04 (-0.10,0.18)	0.701
Placebo N=74	17 (22.97%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders PT: Arthralgia

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	3 (4.23%)	0.36 (0.09,1.43)	0.39 (0.11,1.41)	-0.07 (-0.15,0.02)	0.209
Placebo N=74	8 (10.81%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Musculoskeletal and connective tissue disorders PT: Pain in extremity

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	5 (7.04%)	0.63 (0.19,2.01)	0.65 (0.22,1.90)	-0.04 (-0.13,0.05)	0.564
Placebo N=74	8 (10.81%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: General disorders and administration site conditions

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	36 (50.70%)	2.60 (1.31,5.16)	1.79 (1.16,2.74)	0.22 (0.07,0.38)	0.007
Placebo N=74	21 (28.38%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: General disorders and administration site conditions PT: Fatigue

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	14 (19.72%)	1.57 (0.65,3.81)	1.46 (0.69,3.07)	0.06 (-0.06,0.18)	0.375
Placebo N=74	10 (13.51%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: General disorders and administration site conditions PT: Oedema peripheral

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	11 (15.49%)	13.38 (1.68,106.64)	11.46 (1.52,86.52)	0.14 (0.05,0.23)	0.002
Placebo N=74	1 (1.35%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Investigations

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	44 (61.97%)	4.11 (2.05,8.25)	2.18 (1.46,3.27)	0.34 (0.18,0.49)	<0.001
Placebo N=74	21 (28.38%)				

 OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Investigations PT: Alanine aminotransferase increased

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	11 (15.49%)	2.53 (0.83,7.69)	2.29 (0.84,6.27)	0.09 (-0.01,0.19)	0.115
Placebo N=74	5 (6.76%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Investigations PT: Aspartate aminotransferase increased

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	13 (18.31%)	3.92 (1.21,12.68)	3.39 (1.16,9.90)	0.13 (0.03,0.23)	0.020
Placebo N=74	4 (5.41%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Investigations PT: Blood creatine phosphokinase increased

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	32 (45.07%)	14.36 (4.73,43.60)	8.34 (3.11,22.37)	0.40 (0.27,0.52)	<0.001
Placebo N=74	4 (5.41%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.2.1: Patients with AE by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Injury or poisoning and procedural complications

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	11 (15.49%)	1.32 (0.51,3.42)	1.27 (0.56,2.89)	0.03 (-0.08,0.15)	0.634
Placebo N=74	9 (12.16%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:11

Anhang 4-G.2.2: Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.4.1: Patients with Severe AE (CTCAE ≥ 3) by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Infections and infestations

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	6 (8.45%)	6.74 (0.79,57.46)	6.25 (0.77,50.65)	0.07 (0.00,0.14)	0.059
Placebo N=74	1 (1.35%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:13

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.4.1: Patients with Severe AE (CTCAE ≥ 3) by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Nervous system disorders

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	4 (5.63%)	1.41 (0.30,6.55)	1.39 (0.32,5.99)	0.02 (-0.05,0.09)	0.715
Placebo N=74	3 (4.05%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:13

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.4.1: Patients with Severe AE (CTCAE ≥ 3) by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Investigations

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	10 (14.08%)	11.97 (1.49,96.13)	10.42 (1.37,79.33)	0.13 (0.04,0.21)	0.004
Placebo N=74	1 (1.35%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:13

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 24.4.1: Patients with Severe AE (CTCAE ≥ 3) by SOC and PT (Randomised Period SAF)

SOC: Investigations PT: Blood creatine phosphokinase increased

Treatment group	Subjects with event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	5 (7.04%)	5.53 (0.63,48.57)	5.21 (0.62,43.51)	0.06 (-0.01,0.12)	0.111
Placebo N=74	1 (1.35%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval; SOC = System Organ Class; PT = Preferred Term

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_socpt.sas

Executed: 30OCT2025 17:07:13

Anhang 4-G.2.3: Schwerwiegende UE

Schwellenwert für die Darstellung gemäß Dossiervorlage nicht erreicht.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.2.4: Therapieabbruch aufgrund von UE

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.3.5.1.1 Number of subjects with adverse events leading to discontinuation of study intervention, by system organ class and preferred term (Randomised period safety analysis set)

System organ class Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Subjects with any AE leading to discontinuation of study intervention [b]	9 (12.7)	5 (6.8)
Infections and infestations	1 (1.4)	0
Cellulitis	1 (1.4)	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (2.8)	3 (4.1)
Neurofibrosarcoma	1 (1.4)	3 (4.1)
Neurofibrosarcoma recurrent	1 (1.4)	0
Metabolism and nutrition disorders	0	1 (1.4)
Decreased appetite	0	1 (1.4)
Psychiatric disorders	1 (1.4)	0
Psychiatric decompensation	1 (1.4)	0

[a] Number (%) of subjects with AEs leading to discontinuation of study intervention, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term. Subjects with multiple AEs leading to discontinuation of study intervention are counted once for each system organ class/preferred term. [b] Action taken, Drug Permanently Discontinued. Includes only AEs that are treatment emergent during the randomised period.

Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N). AE Adverse event. MedDRA version 26.1. Randomised period safety analysis set - subjects who received any amount of study intervention in the randomised period. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\ae210.sas

Executed : 2024-11-12T150801

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.3.5.1.1 Number of subjects with adverse events leading to discontinuation of study intervention, by system organ class and preferred term (Randomised period safety analysis set)

System organ class Preferred term	Number (%) of subjects [a]	
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Eye disorders	1 (1.4)	0
Ulcerative keratitis	1 (1.4)	0
Gastrointestinal disorders	1 (1.4)	1 (1.4)
Nausea	1 (1.4)	0
Stomatitis	0	1 (1.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	3 (4.2)	0
Dermatitis acneiform	2 (2.8)	0
Nail disorder	1 (1.4)	0
Injury, poisoning and procedural complications	1 (1.4)	0
Wound	1 (1.4)	0

[a] Number (%) of subjects with AEs leading to discontinuation of study intervention, sorted by international order for system organ class and alphabetically for preferred term. Subjects with multiple AEs leading to discontinuation of study intervention are counted once for each system organ class/preferred term. [b] Action taken, Drug Permanently Discontinued. Includes only AEs that are treatment emergent during the randomised period. Percentages are based on the total numbers of subjects in the treatment group (N). AE Adverse event. MedDRA version 26.1. Randomised period safety analysis set - subjects who received any amount of study intervention in the randomised period. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\ae210.sas

Executed : 2024-11-12T150801

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.3: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Anhang 4-G.3.1: AESI jeglichen Schweregrads

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1 Patients with AESI - Cardiac toxicity (Randomised Period SAF)

Treatment Group	Subjects with Event Number (%) [a]	Comparison of treatment groups			
		OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	19 (26.76%)	8.65 (2.43,30.76)	6.60 (2.04,21.34)	0.23 (0.11,0.34)	<0.001
Placebo N=74	3 (4.05%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary.sas

Executed: 01SEP2025 16:18:22

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.4.1 Patients with AESI - Hepatotoxicity (Randomised Period SAF)

Comparison of treatment groups					
Treatment Group	Subjects with Event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	14 (19.72%)	3.39 (1.15,9.98)	2.92 (1.11,7.68)	0.13 (0.02,0.24)	0.026
Placebo N=74	5 (6.76%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary.sas

Executed: 01SEP2025 16:18:21

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1 Patients with AESI - Muscular toxicity (Randomised Period SAF)

Treatment Group	Subjects with Event Number (%) [a]	Comparison of treatment groups			
		OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	35 (49.30%)	8.02 (3.36,19.12)	4.56 (2.27,9.14)	0.38 (0.25,0.52)	<0.001
Placebo N=74	8 (10.81%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary.sas

Executed: 01SEP2025 16:18:21

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.2.1 Patients with AESI - Ocular Toxicity (Randomised Period SAF)

Treatment Group	Subjects with Event Number (%) [a]	Comparison of treatment groups			
		OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	4 (5.63%)	2.15 (0.38,12.12)	2.08 (0.39,11.03)	0.03 (-0.04,0.09)	0.435
Placebo N=74	2 (2.70%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary.sas

Executed: 01SEP2025 16:18:20

Anhang 4-G.3.2: Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3)

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.32.1 Patients with severe AESI (CTCAE ≥ 3) - Cardiac toxicity (Randomised Period SAF)

		Comparison of treatment groups			
Treatment Group	Subjects with Event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	1 (1.41%)	NC (NC,NC)	NC (NC,NC)	0.01 (-0.01,0.04)	0.490
Placebo N=74	0 (0.00%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary.sas

Executed: 01SEP2025 16:18:31

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.28.1 Patients with severe AESI (CTCAE ≥ 3) - Hepatotoxicity (Randomised Period SAF)

Comparison of treatment groups					
Treatment Group	Subjects with Event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	1 (1.41%)	NC (NC,NC)	NC (NC,NC)	0.01 (-0.01,0.04)	0.490
Placebo N=74	0 (0.00%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary.sas

Executed: 01SEP2025 16:18:29

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.30.1 Patients with severe AESI (CTCAE $\geq$ 3) - Muscular toxicity (Randomised Period SAF)

Comparison of treatment groups					
Treatment Group	Subjects with Event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	5 (7.04%)	1.79 (0.41,7.80)	1.74 (0.43,7.00)	0.03 (-0.04,0.10)	0.488
Placebo N=74	3 (4.05%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary.sas

Executed: 01SEP2025 16:18:30

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.26.1 Patients with severe AESI (CTCAE $\geq$ 3) - Ocular Toxicity (Randomised Period SAF)

Treatment Group	Subjects with Event Number (%) [a]	Comparison of treatment groups			
		OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	0 (0.00%)	NC (NC,NC)	NC (NC,NC)	NC (NC,NC)	NC
Placebo N=74	0 (0.00%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary.sas

Executed: 01SEP2025 16:18:29

Anhang 4-G.3.3: Schwerwiegende AESI

Patients with serious AESI – Ocular toxicity

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.16.1 Patients with serious AESI - Cardiac toxicity (including events with outcome of death) (Randomised Period SAF)

Comparison of treatment groups					
Treatment Group	Subjects with Event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	0 (0.00%)	NC (NC,NC)	NC (NC,NC)	NC (NC,NC)	NC
Placebo N=74	0 (0.00%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary.sas

Executed: 01SEP2025 16:18:25

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.12.1 Patients with serious AESI - Hepatotoxicity (including events with outcome of death) (Randomised Period SAF)

Comparison of treatment groups					
Treatment Group	Subjects with Event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	0 (0.00%)	NC (NC,NC)	NC (NC,NC)	NC (NC,NC)	NC
Placebo N=74	0 (0.00%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary.sas

Executed: 01SEP2025 16:18:23

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.14.1 Patients with serious AESI - Muscular toxicity (including events with outcome of death) (Randomised Period SAF)

Comparison of treatment groups					
Treatment Group	Subjects with Event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	0 (0.00%)	NC (NC,NC)	NC (NC,NC)	NC (NC,NC)	NC
Placebo N=74	0 (0.00%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary.sas

Executed: 01SEP2025 16:18:24

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.10.1 Patients with serious AESI - Ocular Toxicity (including events with outcome of death) (Randomised Period SAF)

Comparison of treatment groups					
Treatment Group	Subjects with Event Number (%) [a]	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	0 (0.00%)	NC (NC,NC)	NC (NC,NC)	NC (NC,NC)	NC
Placebo N=74	0 (0.00%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Count and proportion of patients who experienced at least one event.

[b] The p-value is based on Fisher's exact test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary.sas

Executed: 01SEP2025 16:18:23

Anhang 4-G.3.4: AESI – Subgruppen

Die Darstellung der AESI erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.3.1.3.2 genannten Vorgaben hinsichtlich Anzahl Patienten bzw Ereignissen.

Anhang 4-G.3.4.1: AESI jeglichen Schweregrads**Anhang 4-G.3.4.1.1: AESI - Kardiale Toxizität**

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.1 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Age Group (Randomised Period SAF)

Age Group: 18 - <30

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	32	6 (18.8%)	3.00 (0.69, 13.07)	2.63 (0.71, 9.70)	0.12 (-0.04, 0.27)	0.163	1.000
Placebo N=74	42	3 (7.1%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:24

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.1 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Age Group (Randomised Period SAF)

Age Group: 30 - <65

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	39	13 (33.3%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.33 (0.19, 0.48)	<0.001
Placebo N=74	32	0 (0.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:24

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.2 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Sex (Randomised Period SAF)

Sex: Male

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	33	8 (24.2%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.24 (0.10, 0.39)	<0.001	1.000
Placebo N=74	42	0 (0.0%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:27

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.2 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Sex (Randomised Period SAF)

Sex: Female

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	38	11 (28.9%)	3.94 (0.99, 15.65)	3.09 (0.94, 10.12)	0.20 (0.02, 0.37)	0.070
Placebo N=74	32	3 (9.4%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:27

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.4 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Ethnicity (Randomised Period SAF)

Ethnicity: Hispanic or Latino

			Comparison of treatment groups				
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	5	1 (20.0%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.20 (-0.15, 0.55)	0.357	1.000
Placebo N=74	9	0 (0.0%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Subjects with missing ethnicity are excluded.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:33

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.4 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Ethnicity (Randomised Period SAF)

Ethnicity: Not Hispanic or Latino

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	63	17 (27.0%)	7.39 (2.04, 26.75)	5.67 (1.75, 18.38)	0.22 (0.10, 0.34)	0.001
Placebo N=74	63	3 (4.8%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Subjects with missing ethnicity are excluded.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:33

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.5 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Geographical Region (Randomised Period SAF)

Geographical Region: North America

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	9	1 (11.1%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.11 (-0.09, 0.32)	1.000	1.000
Placebo N=74	6	0 (0.0%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:36

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.5 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Geographical Region (Randomised Period SAF)

Geographical Region: Europe

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	27	10 (37.0%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.37 (0.19, 0.55)	<0.001
Placebo N=74	27	0 (0.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:36

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 3 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.5 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Geographical Region (Randomised Period SAF)

Geographical Region: Asia

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	18	6 (33.3%)	3.00 (0.63, 14.37)	2.33 (0.68, 8.02)	0.19 (-0.07, 0.45)	0.255
Placebo N=74	21	3 (14.3%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:36

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 4 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.5 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Geographical Region (Randomised Period SAF)

Geographical Region: Rest of World

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	17	2 (11.8%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.12 (-0.04, 0.27)	0.204
Placebo N=74	20	0 (0.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:36

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.8 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Average Baseline PAINS-pNF Chronic Target PN Pain Score (Randomised Period SAF)

Average Baseline PAINS-pNF Chronic Target PN Pain Score: < 3

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	21	4 (19.0%)	2.24 (0.36, 13.78)	2.00 (0.41, 9.77)	0.10 (-0.11, 0.30)	0.663	0.110
Placebo N=74	21	2 (9.5%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:46

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.8 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Average Baseline PAINS-pNF Chronic Target PN Pain Score (Randomised Period SAF)

Average Baseline PAINS-pNF Chronic Target PN Pain Score: ≥ 3

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	50	15 (30.0%)	22.29 (2.81, 176.45)	15.90 (2.18, 115.97)	0.28 (0.15, 0.41)	<0.001
Placebo N=74	53	1 (1.9%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:46

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.9 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Geographical Region (Stratification Factor) (Randomised Period SAF)

Geographical Region: China

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	11	5 (45.5%)	10.00 (0.94, 105.92)	5.91 (0.81, 43.28)	0.38 (0.05, 0.71)	0.061	0.492
Placebo N=74	13	1 (7.7%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:50

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.9 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Geographical Region (Stratification Factor) (Randomised Period SAF)

Geographical Region: Japan

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	7	1 (14.3%)	0.50 (0.04, 7.10)	0.57 (0.06, 5.03)	-0.11 (-0.50, 0.29)	1.000
Placebo N=74	8	2 (25.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:50

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 3 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.9 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Geographical Region (Stratification Factor) (Randomised Period SAF)

Geographical Region: Europe

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	31	11 (35.5%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.35 (0.19, 0.52)	<0.001
Placebo N=74	30	0 (0.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:50

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 4 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.8.1.9 Patients with AESI - Cardiac Toxicity by Geographical Region (Stratification Factor) (Randomised Period SAF)

Geographical Region: Rest of World

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	22	2 (9.1%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.09 (-0.03, 0.21)	0.233
Placebo N=74	23	0 (0.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:50

Anhang 4-G.3.4.1.2: AESI - Hepatotoxizität

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.4.1.1 Patients with AESI - Hepatotoxicity by Age Group (Randomised Period SAF)

Age Group: 18 - <30

		Comparison of treatment groups					
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	32	7 (21.9%)	2.66 (0.70, 10.04)	2.30 (0.74, 7.18)	0.12 (-0.05, 0.29)	0.191	0.442
Placebo N=74	42	4 (9.5%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:17:27

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.4.1.1 Patients with AESI - Hepatotoxicity by Age Group (Randomised Period SAF)

Age Group: 30 - <65

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	39	7 (17.9%)	6.78 (0.79, 58.37)	5.74 (0.74, 44.28)	0.15 (0.01, 0.28)	0.065
Placebo N=74	32	1 (3.1%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:17:27

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.4.1.2 Patients with AESI - Hepatotoxicity by Sex (Randomised Period SAF)

Sex: Male

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	33	6 (18.2%)	1.64 (0.45, 5.95)	1.53 (0.51, 4.57)	0.06 (-0.10, 0.23)	0.520	1.000
Placebo N=74	42	5 (11.9%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:17:29

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.4.1.2 Patients with AESI - Hepatotoxicity by Sex (Randomised Period SAF)

Sex: Female

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	38	8 (21.1%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.21 (0.08, 0.34)	0.006
Placebo N=74	32	0 (0.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:17:29

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.4.1.4 Patients with AESI - Hepatotoxicity by Ethnicity (Randomised Period SAF)

Ethnicity: Not Hispanic or Latino

			Comparison of treatment groups				
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	63	14 (22.2%)	3.31 (1.11, 9.85)	2.80 (1.07, 7.31)	0.14 (0.02, 0.27)	0.044	NC#
Placebo N=74	63	5 (7.9%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Subgroup factors with no events across both treatments have been excluded from the output.

#P-value is not computable when events are present in only one of the subgroup factors or risk ratio is not computable.

Subjects with missing ethnicity are excluded.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:17:35

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.4.1.8 Patients with AESI - Hepatotoxicity by Average Baseline PAINS-pNF Chronic Target PN Pain Score (Randomised Period SAF)

Average Baseline PAINS-pNF Chronic Target PN Pain Score: < 3

			Comparison of treatment groups				
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	21	5 (23.8%)	1.88 (0.39, 9.12)	1.67 (0.46, 6.10)	0.10 (-0.14, 0.33)	0.697	0.295
Placebo N=74	21	3 (14.3%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:17:48

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.4.1.8 Patients with AESI - Hepatotoxicity by Average Baseline PAINS-pNF Chronic Target PN Pain Score (Randomised Period SAF)

Average Baseline PAINS-pNF Chronic Target PN Pain Score: ≥ 3

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	50	9 (18.0%)	5.60 (1.15, 27.35)	4.77 (1.08, 21.01)	0.14 (0.02, 0.26)	0.025
Placebo N=74	53	2 (3.8%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:17:48

Anhang 4-G.3.4.1.3: AESI – Muskuläre Toxizität

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.1 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Age Group (Randomised Period SAF)

Age Group: 18 - <30

		Comparison of treatment groups					
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	32	14 (43.8%)	7.39 (2.13, 25.65)	4.59 (1.67, 12.63)	0.34 (0.15, 0.54)	<0.001	0.928
Placebo N=74	42	4 (9.5%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:17:55

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.1 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Age Group (Randomised Period SAF)

Age Group: 30 - <65

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	39	21 (53.8%)	8.17 (2.41, 27.72)	4.31 (1.65, 11.27)	0.41 (0.22, 0.61)	<0.001
Placebo N=74	32	4 (12.5%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:17:56

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.2 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Sex (Randomised Period SAF)

Sex: Male

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	33	20 (60.6%)	11.38 (3.55, 36.54)	5.09 (2.14, 12.12)	0.49 (0.29, 0.68)	<0.001	0.796
Placebo N=74	42	5 (11.9%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:17:58

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.2 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Sex (Randomised Period SAF)

Sex: Female

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	38	15 (39.5%)	6.30 (1.63, 24.44)	4.21 (1.34, 13.26)	0.30 (0.12, 0.49)	0.006
Placebo N=74	32	3 (9.4%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:17:58

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 3

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.3 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Race (Randomised Period SAF)

Race: Asian

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	22	14 (63.6%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.64 (0.44, 0.84)	<0.001	0.656
Placebo N=74	23	0 (0.0%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Subgroup factor 'Black or African American' was omitted due to low number of patients (<10). Therefore, the overall number of patients in this subgroup analysis differs from the overall number of patients in Randomized Period Safety Analysis Set

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:01

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 3

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.3 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Race (Randomised Period SAF)

Race: White

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	38	18 (47.4%)	5.55 (1.90, 16.22)	3.39 (1.50, 7.66)	0.33 (0.14, 0.52)	0.001
Placebo N=74	43	6 (14.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Subgroup factor 'Black or African American' was omitted due to low number of patients (<10). Therefore, the overall number of patients in this subgroup analysis differs from the overall number of patients in Randomized Period Safety Analysis Set

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:01

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 3 of 3

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.3 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Race (Randomised Period SAF)

Race: Other

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	5	1 (20.0%)	1.00 (0.05, 22.18)	1.00 (0.08, 11.93)	0.00 (-0.50, 0.50)	1.000
Placebo N=74	5	1 (20.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Subgroup factor 'Black or African American' was omitted due to low number of patients (<10). Therefore, the overall number of patients in this subgroup analysis differs from the overall number of patients in Randomized Period Safety Analysis Set

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:02

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.4 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Ethnicity (Randomised Period SAF)

Ethnicity: Hispanic or Latino

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	5	2 (40.0%)	0.83 (0.09, 7.68)	0.90 (0.25, 3.30)	-0.04 (-0.58, 0.49)	1.000	0.008
Placebo N=74	9	4 (44.4%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Subjects with missing ethnicity are excluded.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:04

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.4 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Ethnicity (Randomised Period SAF)

Ethnicity: Not Hispanic or Latino

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	63	32 (50.8%)	15.23 (4.93, 46.98)	8.00 (3.01, 21.29)	0.44 (0.31, 0.58)	<0.001
Placebo N=74	63	4 (6.3%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Subjects with missing ethnicity are excluded.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:04

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.5 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Geographical Region (Randomised Period SAF)

Geographical Region: North America

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	9	2 (22.2%)	1.43 (0.10, 20.44)	1.33 (0.15, 11.64)	0.06 (-0.35, 0.46)	1.000	0.818
Placebo N=74	6	1 (16.7%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:08

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.5 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Geographical Region (Randomised Period SAF)

Geographical Region: Europe

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	27	12 (44.4%)	6.40 (1.55, 26.48)	4.00 (1.27, 12.60)	0.33 (0.11, 0.56)	0.014
Placebo N=74	27	3 (11.1%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:08

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 3 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.5 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Geographical Region (Randomised Period SAF)

Geographical Region: Asia

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	18	13 (72.2%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.72 (0.52, 0.93)	<0.001
Placebo N=74	21	0 (0.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:08

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 4 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.5 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Geographical Region (Randomised Period SAF)

Geographical Region: Rest of World

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	17	8 (47.1%)	3.56 (0.83, 15.18)	2.35 (0.86, 6.47)	0.27 (-0.02, 0.57)	0.157
Placebo N=74	20	4 (20.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:08

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.6 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Target PN Location (Randomised Period SAF)

Target PN Location: Extremity

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	13	3 (23.1%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.23 (0.00, 0.46)	0.064	1.000
Placebo N=74	18	0 (0.0%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Subject with target PN location 'Other' is excluded.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.6 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Target PN Location (Randomised Period SAF)

Target PN Location: Head/Neck

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	12	5 (41.7%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.42 (0.14, 0.70)	0.037
Placebo N=74	12	0 (0.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Subject with target PN location 'Other' is excluded.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 3 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.6 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Target PN Location (Randomised Period SAF)

Target PN Location: Trunk/Extremity

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	16	13 (81.3%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.81 (0.62, 1.00)	<0.001
Placebo N=74	11	0 (0.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Subject with target PN location 'Other' is excluded.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 4 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.6 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Target PN Location (Randomised Period SAF)

Target PN Location: Trunk

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	30	14 (46.7%)	3.13 (1.04, 9.42)	2.13 (1.00, 4.55)	0.25 (0.02, 0.48)	0.060
Placebo N=74	32	7 (21.9%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Subject with target PN location 'Other' is excluded.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:11

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 3

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.7 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Baseline Target PN Volume (Randomised Period SAF)

Baseline Target PN Volume: 0 - <54

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	29	10 (34.5%)	2.81 (0.66, 11.98)	2.18 (0.69, 6.92)	0.19 (-0.05, 0.43)	0.197	0.285
Placebo N=74	19	3 (15.8%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 3

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.7 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Baseline Target PN Volume (Randomised Period SAF)

Baseline Target PN Volume: 54 - <333

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	24	14 (58.3%)	10.27 (2.40, 43.94)	4.86 (1.60, 14.81)	0.46 (0.23, 0.70)	<0.001
Placebo N=74	25	3 (12.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 3 of 3

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.7 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Baseline Target PN Volume (Randomised Period SAF)

Baseline Target PN Volume: ≥ 333

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	18	11 (61.1%)	22.00 (3.94, 122.77)	9.17 (2.29, 36.76)	0.54 (0.30, 0.79)	<0.001
Placebo N=74	30	2 (6.7%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:14

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.8 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Average Baseline PAINS-pNF Chronic Target PN Pain Score (Randomised Period SAF)

Average Baseline PAINS-pNF Chronic Target PN Pain Score: < 3

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	21	7 (33.3%)	4.75 (0.85, 26.43)	3.50 (0.82, 14.93)	0.24 (0.00, 0.48)	0.130	0.682
Placebo N=74	21	2 (9.5%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 2

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.8 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Average Baseline PAINS-pNF Chronic Target PN Pain Score (Randomised Period SAF)

Average Baseline PAINS-pNF Chronic Target PN Pain Score: ≥ 3

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	50	28 (56.0%)	9.97 (3.61, 27.56)	4.95 (2.24, 10.93)	0.45 (0.28, 0.61)	<0.001
Placebo N=74	53	6 (11.3%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:17

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.9 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Geographical Region (Stratification Factor) (Randomised Period SAF)

Geographical Region: China

Comparison of treatment groups							
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]	Interaction p-value [b]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	11	8 (72.7%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.73 (0.46, 0.99)	<0.001	0.634
Placebo N=74	13	0 (0.0%)					

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:21

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 2 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.9 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Geographical Region (Stratification Factor) (Randomised Period SAF)

Geographical Region: Japan

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m ² BID N=71	7	5 (71.4%)	NC (NC, NC)	NC (NC, NC)	0.71 (0.38, 1.00)	0.007
Placebo N=74	8	0 (0.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:21

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 3 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.9 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Geographical Region (Stratification Factor) (Randomised Period SAF)

Geographical Region: Europe

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	31	14 (45.2%)	7.41 (1.85, 29.66)	4.52 (1.44, 14.14)	0.35 (0.15, 0.56)	0.004
Placebo N=74	30	3 (10.0%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:21

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 4 of 4

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 23.6.1.9 Patients with AESI - Muscular Toxicity by Geographical Region (Stratification Factor) (Randomised Period SAF)

Geographical Region: Rest of World

Comparison of treatment groups						
Treatment Group	n	Subjects with Event Number (%)	OR 95% CI	RR 95% CI	RD 95% CI	p-value [a]
Selumetinib 25 mg/m2 BID N=71	22	8 (36.4%)	2.06 (0.55, 7.68)	1.67 (0.65, 4.34)	0.15 (-0.12, 0.41)	0.337
Placebo N=74	23	5 (21.7%)				

OR = Odds Ratio; RR = Risk Ratio; RD = Risk Difference; CI = Confidence Interval

[a] Based on Fisher's exact test.

[b] Interaction p-value via Cochran's Q test.

N = Number of subjects in treatment group from Randomized Period Safety Analysis Set; n = Number of subjects in treatment group within subgroup factor.

Randomized Period SAF includes subjects who received any amount of study intervention in the randomised period.

Program: t_ae_summary_subgroup.sas

Executed: 14JUL2025 16:18:21

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.3.4.1.4: AESI – Okulare Toxizität

Nicht zutreffend, da Schwellenwert für die Darstellung gemäß Dossiervorlage nicht erreicht.

Anhang 4-G.3.4.2: Schwere AESI (CTCAE-Grad ≥ 3)

Nicht zutreffend, da Schwellenwert für die Darstellung gemäß Dossiervorlage nicht erreicht bzw. keine schweren AESI (Okulare Toxizität) auftraten

Anhang 4-G.3.4.3: Schwerwiegende AESI

Nicht zutreffend, da in der Studie **KOMET** keine schwerwiegenden AESI auftraten.

Anhang 4-G.4: Werte im Studienverlauf**Anhang 4-G.4.1: PAINS-pNF****Anhang 4-G.4.1.1: PAINS-pNF, chronischer Schmerz**

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.10.1: Pains-pNF, Chronic Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Baseline	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	71 (100)	4.18 (2.52)							
	Placebo, N=74	74 (100)	4.33 (2.71)							
Cycle 1	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	68 (95.77)	3.69 (2.55)	68 (95.77)	-0.59 (0.13)	(-0.85, -0.34)	-0.22	(-0.55, 0.10)	0.181	
	Placebo, N=74	74 (100)	4.03 (2.81)	74 (100)	-0.37 (0.12)	(-0.61, -0.13)				
Cycle 2	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	67 (94.37)	3.52 (2.56)	67 (94.37)	-0.81 (0.17)	(-1.15, -0.47)	-0.23	(-0.68, 0.22)	0.317	
	Placebo, N=74	74 (100)	3.81 (2.76)	74 (100)	-0.59 (0.16)	(-0.91, -0.27)				
Cycle 3	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	65 (91.55)	3.40 (2.53)	65 (91.55)	-1.03 (0.18)	(-1.39, -0.67)	-0.39	(-0.87, 0.09)	0.113	
	Placebo, N=74	73 (98.65)	3.70 (2.73)	73 (98.65)	-0.64 (0.17)	(-0.98, -0.30)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.10.1: Pains-pNF, Chronic Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g [^] (95% CI)

PAINS-pNF= Pain Intensity Scale for Plexiform Neurofibroma (PN)

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline score is derived as average of daily scores during screening period, if at least 4 daily pain scores are non-missing in at least 2 non-overlapping 7-day periods.

Post-baseline score is derived as average of daily scores within 28-day cycles, if at least 4 daily pain scores are non-missing in at least 3 non-overlapping 7-day periods of the cycle.

A higher PAINS-pNF score indicates a higher chronic target PN pain intensity. A negative change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

[^]Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

Executed: 11JUL2025 11:30:40

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.10.1: Pains-pNF, Chronic Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Cycle 4	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	65 (91.55)	3.16 (2.40)	65 (91.55)	-1.26 (0.19)	(-1.65, -0.88)	-0.55	(-1.07, -0.04)	0.036	-0.36 (-0.70, -0.02)
	Placebo, N=74	71 (95.95)	3.60 (2.79)	71 (95.95)	-0.71 (0.18)	(-1.08, -0.35)				
Cycle 5	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	65 (91.55)	3.14 (2.37)	65 (91.55)	-1.29 (0.20)	(-1.69, -0.89)	-0.40	(-0.94, 0.14)	0.143	
	Placebo, N=74	69 (93.24)	3.34 (2.75)	69 (93.24)	-0.89 (0.19)	(-1.27, -0.51)				
Cycle 6	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	64 (90.14)	3.01 (2.34)	64 (90.14)	-1.36 (0.20)	(-1.75, -0.96)	-0.42	(-0.95, 0.11)	0.116	
	Placebo, N=74	69 (93.24)	3.38 (2.73)	69 (93.24)	-0.93 (0.19)	(-1.31, -0.56)				
Cycle 7	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	59 (83.10)	2.77 (2.31)	59 (83.10)	-1.57 (0.21)	(-1.99, -1.16)	-0.62	(-1.17, -0.06)	0.029	-0.37 (-0.73, -0.02)
	Placebo, N=74	68 (91.89)	3.29 (2.71)	68 (91.89)	-0.96 (0.20)	(-1.35, -0.56)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.10.1: Pains-pNF, Chronic Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g [^] (95% CI)

PAINS-pNF= Pain Intensity Scale for Plexiform Neurofibroma (PN)

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline score is derived as average of daily scores during screening period, if at least 4 daily pain scores are non-missing in at least 2 non-overlapping 7-day periods.

Post-baseline score is derived as average of daily scores within 28-day cycles, if at least 4 daily pain scores are non-missing in at least 3 non-overlapping 7-day periods of the cycle.

A higher PAINS-pNF score indicates a higher chronic target PN pain intensity. A negative change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

[^]Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

Executed: 11JUL2025 11:30:40

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.10.1: Pains-pNF, Chronic Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			SMD	
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	Hedges' g^	(95% CI)
Cycle 8	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	60 (84.51)	2.88 (2.41)	60 (84.51)	-1.44 (0.22)	(-1.87, -1.01)	-0.49	(-1.07, 0.09)	0.100		
	Placebo, N=74	66 (89.19)	3.30 (2.75)	66 (89.19)	-0.95 (0.21)	(-1.36, -0.54)					
Cycle 9	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	59 (83.10)	2.83 (2.38)	59 (83.10)	-1.45 (0.21)	(-1.87, -1.03)	-0.61	(-1.17, -0.04)	0.036	-0.37	(-0.73, -0.01)
	Placebo, N=74	65 (87.84)	3.31 (2.70)	65 (87.84)	-0.85 (0.20)	(-1.25, -0.45)					
Cycle 10	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	60 (84.51)	2.83 (2.41)	60 (84.51)	-1.50 (0.21)	(-1.92, -1.08)	-0.51	(-1.07, 0.05)	0.076		
	Placebo, N=74	64 (86.49)	3.14 (2.69)	64 (86.49)	-0.99 (0.20)	(-1.39, -0.59)					
Cycle 11	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	55 (77.46)	2.67 (2.36)	55 (77.46)	-1.60 (0.22)	(-2.03, -1.17)	-0.64	(-1.21, -0.06)	0.030	-0.39	(-0.76, -0.02)
	Placebo, N=74	63 (85.14)	3.10 (2.71)	63 (85.14)	-0.96 (0.21)	(-1.37, -0.56)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.10.1: Pains-pNF, Chronic Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g [^] (95% CI)

PAINS-pNF= Pain Intensity Scale for Plexiform Neurofibroma (PN)

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline score is derived as average of daily scores during screening period, if at least 4 daily pain scores are non-missing in at least 2 non-overlapping 7-day periods.

Post-baseline score is derived as average of daily scores within 28-day cycles, if at least 4 daily pain scores are non-missing in at least 3 non-overlapping 7-day periods of the cycle.

A higher PAINS-pNF score indicates a higher chronic target PN pain intensity. A negative change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

[^]Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

Executed: 11JUL2025 11:30:40

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.10.1: Pains-pNF, Chronic Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g [^] (95% CI)
Cycle 12	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	57 (80.28)	2.73 (2.40)	57 (80.28)	-1.59 (0.22)	(-2.03, -1.15)	-0.69	(-1.29, -0.09)	0.024	-0.42 (-0.78, -0.05)
	Placebo, N=74	62 (83.78)	3.07 (2.61)	62 (83.78)	-0.90 (0.21)	(-1.32, -0.47)				
Over Rando- mised Period	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	68 (95.77)	3.07 (2.43)	68 (95.77)	-1.29 (0.18)	(-1.65, -0.93)	-0.48	(-0.95, -0.01)	0.048	-0.33 (-0.66, 0.01)
	Placebo, N=74	74 (100)	3.44 (2.73)	74 (100)	-0.81 (0.17)	(-1.15, -0.47)				

PAINS-pNF= Pain Intensity Scale for Plexiform Neurofibroma (PN)

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline score is derived as average of daily scores during screening period, if at least 4 daily pain scores are non-missing in at least 2 non-overlapping 7-day periods.

Post-baseline score is derived as average of daily scores within 28-day cycles, if at least 4 daily pain scores are non-missing in at least 3 non-overlapping 7-day periods of the cycle.

A higher PAINS-pNF score indicates a higher chronic target PN pain intensity. A negative change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

^Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

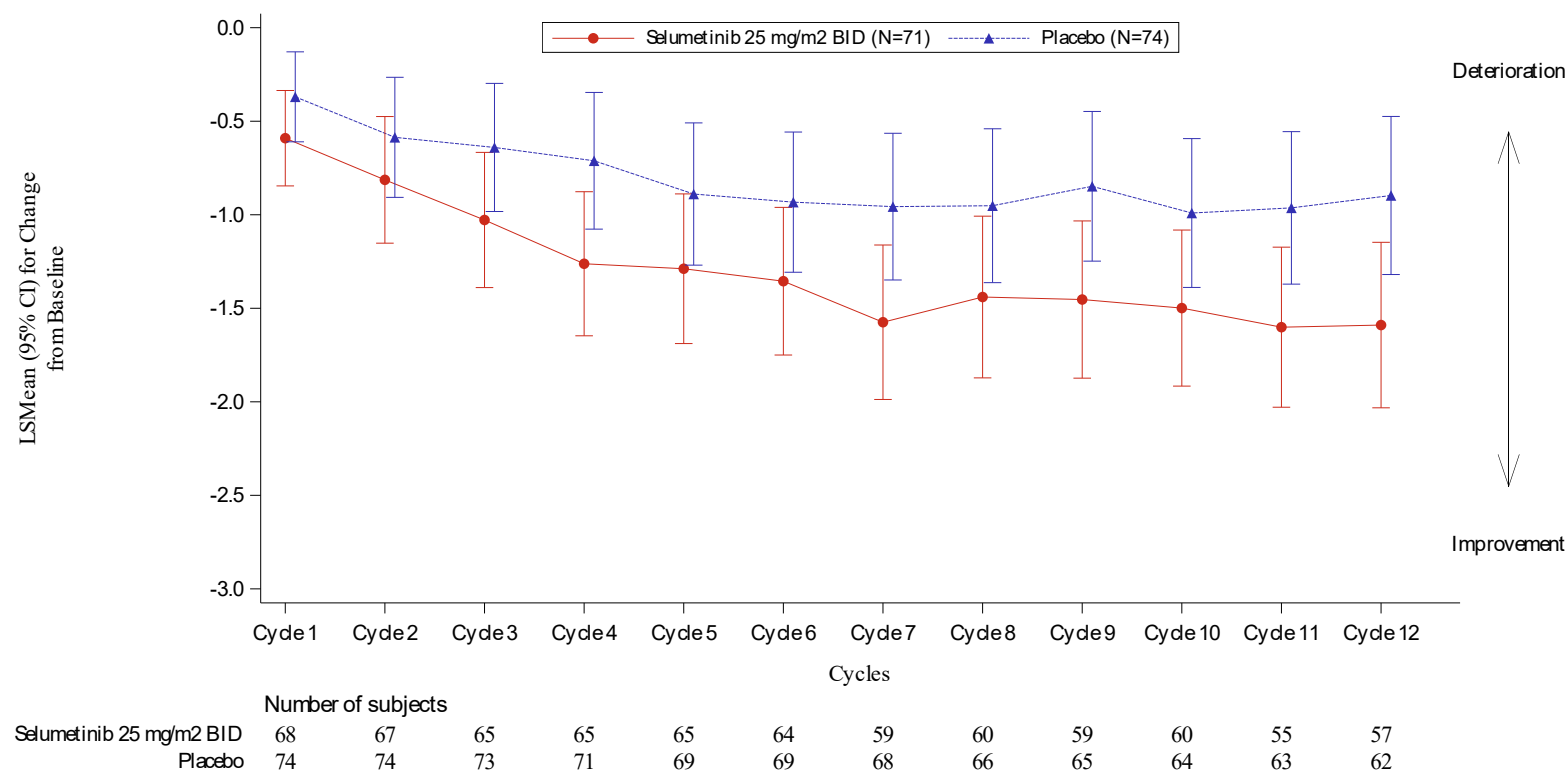
Executed: 11JUL2025 11:30:40

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Figure 14.10.1.3: Pains-pNF, Chronic Pain: LS Mean change from baseline (Full Analysis Set)



PAINS-pNF= Pain Intensity Scale for Plexiform Neurofibroma (PN).

N = Number of subjects in treatment group, LS = Least Square, CI = Confidence Interval

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means on the treatment group*cycle interaction are plotted. Error bars represent 95% CIs.

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: f_chg_sum.sas

Executed: 04JUL2025 17:46:46

Anhang 4-G.4.1.2: PAINS-pNF, Schmerzspitze

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.1: Pains-pNF, Spike Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Baseline	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	71 (100)	6.59 (2.62)							
	Placebo, N=74	74 (100)	6.34 (3.00)							
Cycle 1	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	71 (100)	5.93 (2.76)	71 (100)	-0.61 (0.21)	(-1.02, -0.19)	-0.16	(-0.71, 0.38)	0.551	
	Placebo, N=74	74 (100)	5.88 (3.04)	74 (100)	-0.44 (0.21)	(-0.85, -0.04)				
Cycle 2	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	68 (95.77)	5.29 (2.95)	68 (95.77)	-1.24 (0.23)	(-1.68, -0.79)	-0.47	(-1.05, 0.11)	0.111	
	Placebo, N=74	74 (100)	5.55 (3.04)	74 (100)	-0.77 (0.22)	(-1.19, -0.34)				
Cycle 3	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	67 (94.37)	5.01 (2.84)	67 (94.37)	-1.56 (0.23)	(-2.01, -1.11)	-0.52	(-1.11, 0.07)	0.086	
	Placebo, N=74	73 (98.65)	5.23 (3.10)	73 (98.65)	-1.04 (0.22)	(-1.48, -0.61)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.1: Pains-pNF, Spike Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)

PAINS-pNF= Pain Intensity Scale for Plexiform Neurofibroma (PN).

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline score is the maximum score over the screening period. Post-baseline score is the maximum score in a 28-day cycle.

A higher PAINS-pNF spike pain score is worse. A negative change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

^Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

Executed: 11JUL2025 11:30:24

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.1: Pains-pNF, Spike Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			SMD	
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	Hedges' g^	(95% CI)
Cycle 4	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	65 (91.55)	4.68 (2.88)	65 (91.55)	-1.97 (0.25)	(-2.46, -1.49)	-0.62	(-1.26, 0.02)	0.057		
	Placebo, N=74	72 (97.30)	4.88 (3.03)	72 (97.30)	-1.36 (0.24)	(-1.82, -0.89)					
Cycle 5	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	65 (91.55)	4.60 (2.80)	65 (91.55)	-2.04 (0.27)	(-2.58, -1.50)	-0.72	(-1.44, 0.00)	0.049	-0.33	(-0.67, 0.01)
	Placebo, N=74	70 (94.59)	4.94 (3.22)	70 (94.59)	-1.32 (0.26)	(-1.84, -0.80)					
Cycle 6	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	65 (91.55)	4.60 (2.93)	65 (91.55)	-2.04 (0.26)	(-2.56, -1.52)	-0.67	(-1.37, 0.02)	0.056		
	Placebo, N=74	70 (94.59)	4.89 (3.09)	70 (94.59)	-1.37 (0.25)	(-1.86, -0.87)					
Cycle 7	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	65 (91.55)	4.40 (2.87)	65 (91.55)	-2.23 (0.27)	(-2.77, -1.70)	-0.58	(-1.29, 0.12)	0.104		
	Placebo, N=74	69 (93.24)	4.57 (3.14)	69 (93.24)	-1.65 (0.26)	(-2.16, -1.14)					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.1: Pains-pNF, Spike Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g [^] (95% CI)

PAINS-pNF= Pain Intensity Scale for Plexiform Neurofibroma (PN).

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline score is the maximum score over the screening period. Post-baseline score is the maximum score in a 28-day cycle.

A higher PAINS-pNF spike pain score is worse. A negative change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

[^]Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

Executed: 11JUL2025 11:30:24

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.1: Pains-pNF, Spike Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Cycle 8	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	64 (90.14)	4.33 (2.90)	64 (90.14)	-2.25 (0.27)	(-2.78, -1.72)	-0.71	(-1.41, -0.01)	0.048	-0.33 (-0.67, 0.02)
	Placebo, N=74	69 (93.24)	4.67 (3.12)	69 (93.24)	-1.54 (0.26)	(-2.05, -1.04)				
Cycle 9	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	62 (87.32)	4.21 (2.98)	62 (87.32)	-2.29 (0.29)	(-2.86, -1.71)	-0.74	(-1.52, 0.03)	0.060	
	Placebo, N=74	66 (89.19)	4.61 (3.22)	66 (89.19)	-1.54 (0.28)	(-2.10, -0.99)				
Cycle 10	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	61 (85.92)	4.31 (2.81)	61 (85.92)	-2.15 (0.28)	(-2.70, -1.59)	-0.69	(-1.43, 0.05)	0.065	
	Placebo, N=74	66 (89.19)	4.70 (3.25)	66 (89.19)	-1.45 (0.27)	(-1.98, -0.92)				
Cycle 11	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	60 (84.51)	4.27 (2.90)	60 (84.51)	-2.19 (0.29)	(-2.76, -1.61)	-0.55	(-1.32, 0.23)	0.164	
	Placebo, N=74	65 (87.84)	4.49 (3.25)	65 (87.84)	-1.64 (0.28)	(-2.20, -1.09)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.1: Pains-pNF, Spike Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g [^] (95% CI)

PAINS-pNF= Pain Intensity Scale for Plexiform Neurofibroma (PN).

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline score is the maximum score over the screening period. Post-baseline score is the maximum score in a 28-day cycle.

A higher PAINS-pNF spike pain score is worse. A negative change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

[^]Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

Executed: 11JUL2025 11:30:24

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.1: Pains-pNF, Spike Pain: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups				
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)	
Cycle 12	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	58 (81.69)	4.02 (2.95)	58 (81.69)	-2.53 (0.29)	(-3.11, -1.95)	-1.06	(-1.84, -0.27)	0.009	-0.48 (-0.84, -0.11)	
	Placebo, N=74	64 (86.49)	4.58 (3.30)	64 (86.49)	-1.47 (0.28)	(-2.03, -0.92)					
Over Rando- mised Period	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	71 (100)	4.66 (2.91)	71 (100)	-1.92 (0.22)	(-2.37, -1.48)	-0.62	(-1.20, -0.05)	0.033	-0.34 (-0.67, -0.01)	
	Placebo, N=74	74 (100)	4.93 (3.15)	74 (100)	-1.30 (0.21)	(-1.72, -0.88)					

PAINS-pNF= Pain Intensity Scale for Plexiform Neurofibroma (PN).

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline score is the maximum score over the screening period. Post-baseline score is the maximum score in a 28-day cycle.

A higher PAINS-pNF spike pain score is worse. A negative change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

^Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

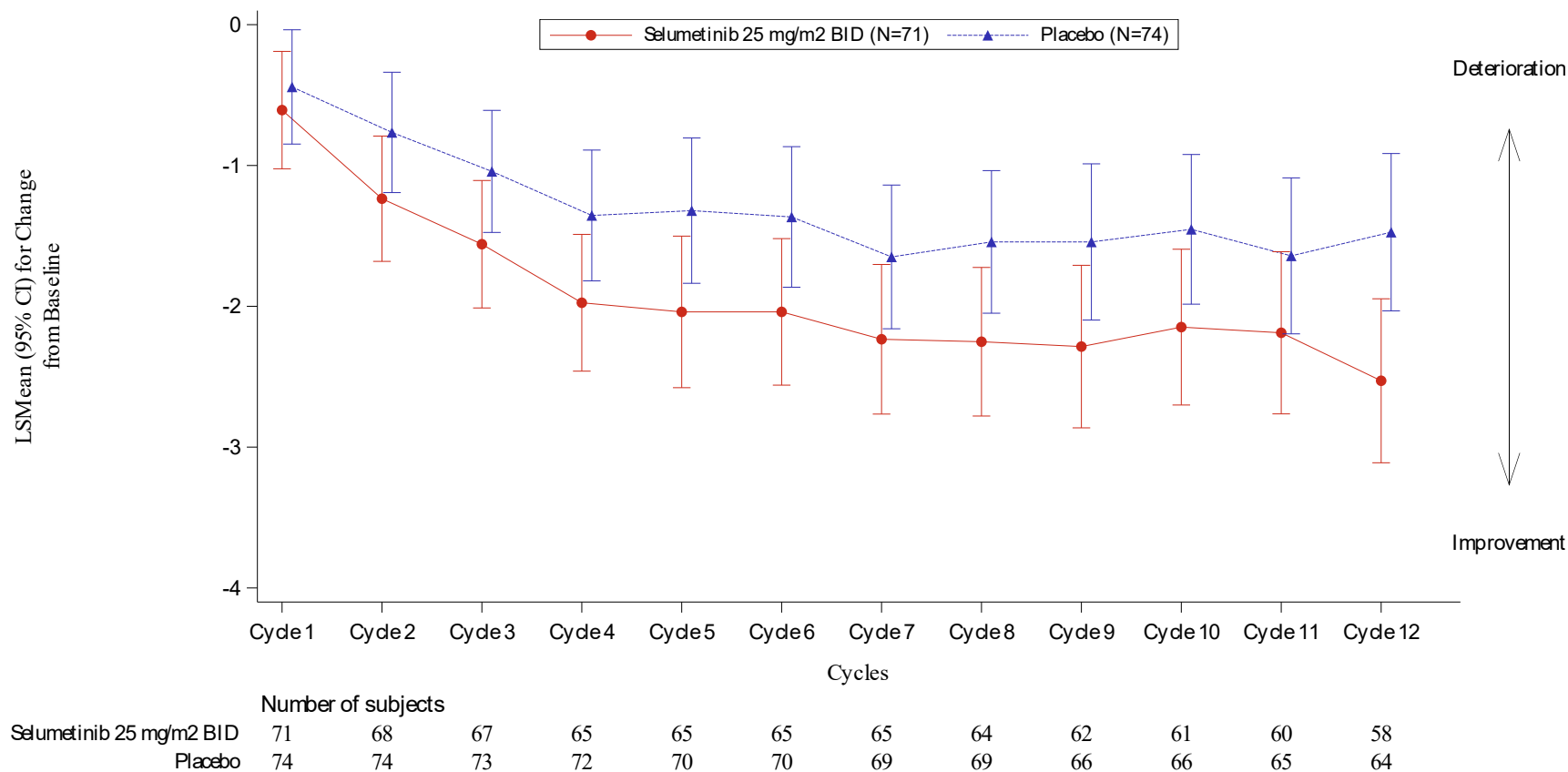
Executed: 11JUL2025 11:30:24

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Figure 14.1.1.3: Pains-pNF, Spike Pain : LS Mean change from baseline (Full Analysis Set)



PAINS-pNF= Pain Intensity Scale for Plexiform Neurofibroma (PN).

N = Number of subjects in treatment group, LS = Least Square, CI = Confidence Interval

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means on the treatment group*cycle interaction are plotted. Error bars represent 95% CIs.

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: f_chg_sum.sas

Executed: 11APR2025 14:41:19

Anhang 4-G.4.2: PGIC**Anhang 4-G.4.2.1: PGIC, chronischer Schmerz und Schmerzspitze**

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Chronic Pain	Since last visit	Cycle 1, Day 28	Much better	5 (7.5)	3 (4.1)
			Moderately better	10 (14.9)	2 (2.7)
			A little better	18 (26.9)	14 (18.9)
			About the same/No change	31 (46.3)	48 (64.9)
			A little worse	1 (1.5)	6 (8.1)
			Moderately worse	2 (3.0)	1 (1.4)
			Much worse	0	0
			Total non-missing	67	74
		Cycle 2, Day 28	Much better	6 (9.2)	4 (5.5)
			Moderately better	10 (15.4)	5 (6.8)
			A little better	18 (27.7)	15 (20.5)
			About the same/No change	26 (40.0)	40 (54.8)
			A little worse	4 (6.2)	7 (9.6)
			Moderately worse	0	2 (2.7)
			Much worse	1 (1.5)	0
			Total non-missing	65	73

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: t_pgis_dist.sas

Executed: 10OCT2025 13:38:32

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Chronic Pain	Since last visit	Cycle 4, Day 28	Much better	7 (10.9)	3 (4.4)
			Moderately better	12 (18.8)	6 (8.8)
			A little better	15 (23.4)	14 (20.6)
			About the same/No change	27 (42.2)	39 (57.4)
			A little worse	1 (1.6)	5 (7.4)
			Moderately worse	2 (3.1)	1 (1.5)
			Much worse	0	0
			Total non-missing	64	68
		Cycle 6, Day 28	Much better	8 (12.5)	10 (14.9)
			Moderately better	13 (20.3)	5 (7.5)
			A little better	10 (15.6)	9 (13.4)
			About the same/No change	26 (40.6)	35 (52.2)
			A little worse	4 (6.3)	7 (10.4)
			Moderately worse	2 (3.1)	1 (1.5)
			Much worse	1 (1.6)	0
			Total non-missing	64	67

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: t_pgis_dist.sas

Executed: 10OCT2025 13:38:32

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Chronic Pain	Since last visit	Cycle 8, Day 28	Much better	10 (17.2)	5 (7.8)
			Moderately better	6 (10.3)	7 (10.9)
			A little better	8 (13.8)	12 (18.8)
			About the same/No change	27 (46.6)	30 (46.9)
			A little worse	3 (5.2)	8 (12.5)
			Moderately worse	4 (6.9)	2 (3.1)
			Much worse	0	0
			Total non-missing	58	64
		Cycle 10, Day 28	Much better	9 (15.5)	8 (13.3)
			Moderately better	6 (10.3)	7 (11.7)
			A little better	12 (20.7)	7 (11.7)
			About the same/No change	26 (44.8)	30 (50.0)
			A little worse	3 (5.2)	5 (8.3)
			Moderately worse	2 (3.4)	1 (1.7)
			Much worse	0	2 (3.3)
			Total non-missing	58	60

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: t_pgis_dist.sas

Executed: 10OCT2025 13:38:32

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Chronic Pain	Since last visit	Cycle 12, Day 28	Much better	7 (12.3)	5 (8.6)
			Moderately better	9 (15.8)	4 (6.9)
			A little better	9 (15.8)	3 (5.2)
			About the same/No change	27 (47.4)	36 (62.1)
			A little worse	3 (5.3)	7 (12.1)
			Moderately worse	1 (1.8)	3 (5.2)
			Much worse	1 (1.8)	0
			Total non-missing	57	58
	Since first dose	Cycle 2, Day 28	Much better	0	0
			Moderately better	0	0
			A little better	0	0
			About the same/No change	1 (100)	0
			A little worse	0	0
			Moderately worse	0	0
			Much worse	0	0
			Total non-missing	1	0

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: t_pgis_dist.sas

Executed: 10OCT2025 13:38:32

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Chronic Pain	Since first dose	Cycle 8, Day 28	Much better	1 (50.0)	1 (33.3)
			Moderately better	0	1 (33.3)
			A little better	1 (50.0)	1 (33.3)
			About the same/No change	0	0
			A little worse	0	0
			Moderately worse	0	0
			Much worse	0	0
			Total non-missing	2	3
		Cycle 12, Day 28	Much better	14 (24.6)	7 (12.1)
			Moderately better	11 (19.3)	3 (5.2)
			A little better	10 (17.5)	7 (12.1)
			About the same/No change	19 (33.3)	32 (55.2)
			A little worse	2 (3.5)	6 (10.3)
			Moderately worse	1 (1.8)	3 (5.2)
			Much worse	0	0
			Total non-missing	57	58

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m ² BID (N=71)	Placebo (N=74)

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: t_pgis_dist.sas

Executed: 10OCT2025 13:38:32

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Spike Pain	Since last visit	Cycle 1, Day 28	Much better	6 (9.0)	4 (5.4)
			Moderately better	8 (11.9)	3 (4.1)
			A little better	21 (31.3)	15 (20.3)
			About the same/No change	27 (40.3)	47 (63.5)
			A little worse	3 (4.5)	3 (4.1)
			Moderately worse	2 (3.0)	2 (2.7)
			Much worse	0	0
			Total non-missing	67	74
		Cycle 2, Day 28	Much better	6 (9.2)	4 (5.5)
			Moderately better	14 (21.5)	5 (6.8)
			A little better	13 (20.0)	15 (20.5)
			About the same/No change	27 (41.5)	41 (56.2)
			A little worse	2 (3.1)	1 (1.4)
			Moderately worse	2 (3.1)	7 (9.6)
			Much worse	1 (1.5)	0
			Total non-missing	65	73

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: t_pgis_dist.sas

Executed: 10OCT2025 13:38:32

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Spike Pain	Since last visit	Cycle 4, Day 28	Much better	6 (9.4)	3 (4.4)
			Moderately better	11 (17.2)	7 (10.3)
			A little better	22 (34.4)	11 (16.2)
			About the same/No change	22 (34.4)	40 (58.8)
			A little worse	2 (3.1)	5 (7.4)
			Moderately worse	1 (1.6)	1 (1.5)
			Much worse	0	1 (1.5)
			Total non-missing	64	68
		Cycle 6, Day 28	Much better	6 (9.4)	8 (11.9)
			Moderately better	13 (20.3)	5 (7.5)
			A little better	14 (21.9)	13 (19.4)
			About the same/No change	24 (37.5)	33 (49.3)
			A little worse	4 (6.3)	7 (10.4)
			Moderately worse	2 (3.1)	0
			Much worse	1 (1.6)	1 (1.5)
			Total non-missing	64	67

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: t_pgis_dist.sas

Executed: 10OCT2025 13:38:32

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Spike Pain	Since last visit	Cycle 8, Day 28	Much better	9 (15.5)	6 (9.4)
			Moderately better	7 (12.1)	5 (7.8)
			A little better	9 (15.5)	10 (15.6)
			About the same/No change	26 (44.8)	34 (53.1)
			A little worse	5 (8.6)	5 (7.8)
			Moderately worse	2 (3.4)	3 (4.7)
			Much worse	0	1 (1.6)
			Total non-missing	58	64
		Cycle 10, Day 28	Much better	8 (13.8)	10 (16.7)
			Moderately better	6 (10.3)	4 (6.7)
			A little better	11 (19.0)	5 (8.3)
			About the same/No change	27 (46.6)	34 (56.7)
			A little worse	3 (5.2)	4 (6.7)
			Moderately worse	3 (5.2)	2 (3.3)
			Much worse	0	1 (1.7)
			Total non-missing	58	60

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: t_pgis_dist.sas

Executed: 10OCT2025 13:38:32

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Spike Pain	Since last visit	Cycle 12, Day 28	Much better	6 (10.5)	4 (6.9)
			Moderately better	11 (19.3)	5 (8.6)
			A little better	6 (10.5)	2 (3.4)
			About the same/No change	28 (49.1)	38 (65.5)
			A little worse	4 (7.0)	9 (15.5)
			Moderately worse	1 (1.8)	0
			Much worse	1 (1.8)	0
			Total non-missing	57	58
	Since first dose	Cycle 2, Day 28	Much better	0	0
			Moderately better	0	0
			A little better	0	0
			About the same/No change	1 (100)	0
			A little worse	0	0
			Moderately worse	0	0
			Much worse	0	0
			Total non-missing	1	0

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: t_pgis_dist.sas

Executed: 10OCT2025 13:38:32

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Spike Pain	Since first dose	Cycle 8, Day 28	Much better	1 (50.0)	1 (33.3)
			Moderately better	0	1 (33.3)
			A little better	1 (50.0)	1 (33.3)
			About the same/No change	0	0
			A little worse	0	0
			Moderately worse	0	0
			Much worse	0	0
			Total non-missing	2	3
		Cycle 12, Day 28	Much better	12 (21.1)	7 (12.1)
			Moderately better	15 (26.3)	3 (5.2)
			A little better	7 (12.3)	8 (13.8)
			About the same/No change	20 (35.1)	29 (50.0)
			A little worse	1 (1.8)	8 (13.8)
			Moderately worse	2 (3.5)	3 (5.2)
			Much worse	0	0
			Total non-missing	57	58

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 17.1.1 Distribution of Patient Global Impression of Change (PGIC) responses over time during the randomised period (Full analysis set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	PGIC Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: t_pgis_dist.sas

Executed: 10OCT2025 13:38:32

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.4.3: PGIS

Anhang 4-G.4.3.1: PGIS chronischer Schmerz und Schmerzspitze – Verteilungstabelle

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.26.1: Distribution of Patient Global Impression of Severity (PGIS) responses over time during the randomised period (Full Analysis Set)

				Number (%) of subjects	
Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Chronic Pain	Past 7 days	Baseline	No pain	10 (14.3)	13 (18.1)
			Mild	18 (25.7)	15 (20.8)
			Moderate	35 (50.0)	31 (43.1)
			Severe	7 (10.0)	13 (18.1)
			Total non-missing	70	72
		Cycle 1, Day 28	No pain	9 (13.4)	16 (21.6)
			Mild	27 (40.3)	16 (21.6)
			Moderate	27 (40.3)	36 (48.6)
			Severe	4 (6.0)	6 (8.1)
			Total non-missing	67	74
		Cycle 2, Day 28	No pain	12 (18.5)	16 (21.9)
			Mild	34 (52.3)	17 (23.3)
			Moderate	16 (24.6)	34 (46.6)
			Severe	3 (4.6)	6 (8.2)
			Total non-missing	65	73

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period.

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e. Total non-missing).

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_dist_pgis.sas

Executed: 12NOV2025 12:29:04

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.26.1: Distribution of Patient Global Impression of Severity (PGIS) responses over time during the randomised period (Full Analysis Set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Chronic Pain	Past 7 days	Cycle 4, Day 28	No pain	13 (20.3)	16 (23.5)
			Mild	31 (48.4)	16 (23.5)
			Moderate	20 (31.3)	35 (51.5)
			Severe	0	1 (1.5)
			Total non-missing	64	68
		Cycle 6, Day 28	No pain	10 (15.6)	20 (29.9)
			Mild	37 (57.8)	17 (25.4)
			Moderate	16 (25.0)	29 (43.3)
			Severe	1 (1.6)	1 (1.5)
			Total non-missing	64	67
		Cycle 8, Day 28	No pain	10 (17.2)	17 (26.6)
			Mild	31 (53.4)	17 (26.6)
			Moderate	16 (27.6)	27 (42.2)
			Severe	1 (1.7)	3 (4.7)
			Total non-missing	58	64

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period.

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e. Total non-missing).

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_dist_pgis.sas

Executed: 12NOV2025 12:29:04

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.26.1: Distribution of Patient Global Impression of Severity (PGIS) responses over time during the randomised period (Full Analysis Set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Chronic Pain	Past 7 days	Cycle 10, Day 28	No pain	11 (19.0)	22 (36.7)
			Mild	31 (53.4)	18 (30.0)
			Moderate	12 (20.7)	14 (23.3)
			Severe	4 (6.9)	6 (10.0)
			Total non-missing	58	60
		Cycle 12, Day 28	No pain	11 (19.3)	17 (29.3)
			Mild	34 (59.6)	15 (25.9)
			Moderate	10 (17.5)	23 (39.7)
			Severe	2 (3.5)	3 (5.2)
			Total non-missing	57	58
Spike Pain	Past 7 days	Baseline	No pain	5 (7.1)	9 (12.5)
			Mild	14 (20.0)	15 (20.8)
			Moderate	36 (51.4)	24 (33.3)
			Severe	15 (21.4)	24 (33.3)
			Total non-missing	70	72

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period.

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e. Total non-missing).

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_dist_pgis.sas

Executed: 12NOV2025 12:29:04

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.26.1: Distribution of Patient Global Impression of Severity (PGIS) responses over time during the randomised period (Full Analysis Set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Spike Pain	Past 7 days	Cycle 1, Day 28	No pain	7 (10.4)	12 (16.2)
			Mild	24 (35.8)	20 (27.0)
			Moderate	29 (43.3)	32 (43.2)
			Severe	7 (10.4)	10 (13.5)
			Total non-missing	67	74
		Cycle 2, Day 28	No pain	8 (12.3)	11 (15.1)
			Mild	29 (44.6)	22 (30.1)
			Moderate	22 (33.8)	26 (35.6)
			Severe	6 (9.2)	14 (19.2)
			Total non-missing	65	73
		Cycle 4, Day 28	No pain	9 (14.1)	13 (19.1)
			Mild	34 (53.1)	16 (23.5)
			Moderate	18 (28.1)	26 (38.2)
			Severe	3 (4.7)	13 (19.1)
			Total non-missing	64	68

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period.

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e. Total non-missing).

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_dist_pgis.sas

Executed: 12NOV2025 12:29:04

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.26.1: Distribution of Patient Global Impression of Severity (PGIS) responses over time during the randomised period (Full Analysis Set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Spike Pain	Past 7 days	Cycle 6, Day 28	No pain	10 (15.6)	15 (22.4)
			Mild	32 (50.0)	18 (26.9)
			Moderate	19 (29.7)	25 (37.3)
			Severe	3 (4.7)	9 (13.4)
			Total non-missing	64	67
		Cycle 8, Day 28	No pain	12 (20.7)	12 (18.8)
			Mild	27 (46.6)	23 (35.9)
			Moderate	17 (29.3)	19 (29.7)
			Severe	2 (3.4)	10 (15.6)
			Total non-missing	58	64
		Cycle 10, Day 28	No pain	10 (17.2)	15 (25.0)
			Mild	31 (53.4)	17 (28.3)
			Moderate	15 (25.9)	19 (31.7)
			Severe	2 (3.4)	9 (15.0)
			Total non-missing	58	60

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period.

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e. Total non-missing).

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_dist_pgis.sas

Executed: 12NOV2025 12:29:04

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.26.1: Distribution of Patient Global Impression of Severity (PGIS) responses over time during the randomised period (Full Analysis Set)

Item	Reference Period	Timepoint	Response Category	Number (%) of subjects	
				Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Spike Pain	Past 7 days	Cycle 12, Day 28	No pain	12 (21.1)	15 (25.9)
			Mild	25 (43.9)	15 (25.9)
			Moderate	18 (31.6)	21 (36.2)
			Severe	2 (3.5)	7 (12.1)
			Total non-missing	57	58

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period.

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e. Total non-missing).

Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_dist_pgis.sas

Executed: 12NOV2025 12:29:04

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.4.3.2: PGIS, chronischer Schmerz – Verschiebungstabelle

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.1.1: PGIS, Chronic Pain - Shift table by Cycle (Full Analysis Set)

PGIS for chronic pain at Baseline											
Number (%) of subjects											
Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)						Placebo (N=74)					
Visit	PGIS	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total
Cycle 1, Day 28	No pain	7 (10.61)	1 (1.52)	1 (1.52)	0	9 (13.64)	11 (15.28)	2 (2.78)	1 (1.39)	1 (1.39)	15 (20.83)
	Mild	3 (4.55)	12 (18.18)	12 (18.18)	0	27 (40.91)	2 (2.78)	8 (11.11)	6 (8.33)	0	16 (22.22)
	Moderate	0	2 (3.03)	19 (28.79)	6 (9.09)	27 (40.91)	0	5 (6.94)	21 (29.17)	9 (12.5)	35 (48.61)
	Severe	0	0	2 (3.03)	1 (1.52)	3 (4.55)	0	0	3 (4.17)	3 (4.17)	6 (8.33)
	Total	10 (15.15)	15 (22.73)	34 (51.52)	7 (10.61)	66 (100)	13 (18.06)	15 (20.83)	31 (43.06)	13 (18.06)	72 (100)
Cycle 2, Day 28	No pain	8 (12.5)	2 (3.13)	2 (3.13)	0	12 (18.75)	12 (16.9)	1 (1.41)	1 (1.41)	1 (1.41)	15 (21.13)
	Mild	2 (3.13)	11 (17.19)	20 (31.25)	0	33 (51.56)	1 (1.41)	10 (14.08)	5 (7.04)	1 (1.41)	17 (23.94)
	Moderate	0	1 (1.56)	12 (18.75)	3 (4.69)	16 (25)	0	3 (4.23)	23 (32.39)	7 (9.86)	33 (46.48)
	Severe	0	0	0	3 (4.69)	3 (4.69)	0	1 (1.41)	2 (2.82)	3 (4.23)	6 (8.45)
	Total	10 (15.63)	14 (21.88)	34 (53.13)	6 (9.38)	64 (100)	13 (18.31)	15 (21.13)	31 (43.66)	12 (16.9)	71 (100)
Cycle 4, Day 28	No pain	8 (12.7)	2 (3.17)	2 (3.17)	1 (1.59)	13 (20.63)	9 (13.64)	4 (6.06)	1 (1.52)	1 (1.52)	15 (22.73)
	Mild	1 (1.59)	10 (15.87)	19 (30.16)	0	30 (47.62)	2 (3.03)	7 (10.61)	7 (10.61)	0	16 (24.24)
	Moderate	0	2 (3.17)	13 (20.63)	5 (7.94)	20 (31.75)	1 (1.52)	4 (6.06)	19 (28.79)	10 (15.15)	34 (51.52)
	Severe	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.52)	0	1 (1.52)
	Total	9 (14.29)	14 (22.22)	34 (53.97)	6 (9.52)	63 (100)	12 (18.18)	15 (22.73)	28 (42.42)	11 (16.67)	66 (100)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.1.1: PGIS, Chronic Pain - Shift table by Cycle (Full Analysis Set)

PGIS for chronic pain at Baseline											
Number (%) of subjects											
Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)						Placebo (N=74)					
Visit	PGIS	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

PGIS = Patient Global Impression of Severity

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Percentages are calculated using the number of subjects with a baseline value and a value

at respective post-baseline visit.

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_pgis_shift.sas

Executed: 24JUL2025 11:49:01

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.1.1: PGIS, Chronic Pain - Shift table by Cycle (Full Analysis Set)

PGIS for chronic pain at Baseline											
Number (%) of subjects											
		Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)					Placebo (N=74)				
Visit	PGIS	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total
Cycle 6, Day 28	No pain	6 (9.52)	3 (4.76)	1 (1.59)	0	10 (15.87)	10 (15.38)	4 (6.15)	4 (6.15)	1 (1.54)	19 (29.23)
	Mild	3 (4.76)	10 (15.87)	22 (34.92)	1 (1.59)	36 (57.14)	1 (1.54)	6 (9.23)	7 (10.77)	2 (3.08)	16 (24.62)
	Moderate	0	1 (1.59)	10 (15.87)	5 (7.94)	16 (25.4)	1 (1.54)	4 (6.15)	18 (27.69)	6 (9.23)	29 (44.62)
	Severe	0	0	1 (1.59)	0	1 (1.59)	0	1 (1.54)	0	0	1 (1.54)
	Total	9 (14.29)	14 (22.22)	34 (53.97)	6 (9.52)	63 (100)	12 (18.46)	15 (23.08)	29 (44.62)	9 (13.85)	65 (100)
Cycle 8, Day 28	No pain	5 (8.77)	3 (5.26)	2 (3.51)	0	10 (17.54)	11 (17.74)	3 (4.84)	1 (1.61)	1 (1.61)	16 (25.81)
	Mild	3 (5.26)	9 (15.79)	17 (29.82)	2 (3.51)	31 (54.39)	1 (1.61)	5 (8.06)	10 (16.13)	1 (1.61)	17 (27.42)
	Moderate	0	1 (1.75)	12 (21.05)	2 (3.51)	15 (26.32)	0	6 (9.68)	13 (20.97)	7 (11.29)	26 (41.94)
	Severe	0	0	1 (1.75)	0	1 (1.75)	0	1 (1.61)	2 (3.23)	0	3 (4.84)
	Total	8 (14.04)	13 (22.81)	32 (56.14)	4 (7.02)	57 (100)	12 (19.35)	15 (24.19)	26 (41.94)	9 (14.52)	62 (100)
Cycle 10, Day 28	No pain	6 (10.53)	3 (5.26)	1 (1.75)	1 (1.75)	11 (19.3)	11 (18.97)	4 (6.9)	4 (6.9)	2 (3.45)	21 (36.21)
	Mild	3 (5.26)	9 (15.79)	18 (31.58)	0	30 (52.63)	0	6 (10.34)	9 (15.52)	2 (3.45)	17 (29.31)
	Moderate	0	1 (1.75)	8 (14.04)	3 (5.26)	12 (21.05)	0	3 (5.17)	10 (17.24)	1 (1.72)	14 (24.14)
	Severe	0	0	3 (5.26)	1 (1.75)	4 (7.02)	0	1 (1.72)	3 (5.17)	2 (3.45)	6 (10.34)
	Total	9 (15.79)	13 (22.81)	30 (52.63)	5 (8.77)	57 (100)	11 (18.97)	14 (24.14)	26 (44.83)	7 (12.07)	58 (100)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III
PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05
Table 18.1.1: PGIS, Chronic Pain - Shift table by Cycle (Full Analysis Set)

PGIS for chronic pain at Baseline											
Number (%) of subjects											
Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)						Placebo (N=74)					
Visit	PGIS	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set
PGIS = Patient Global Impression of Severity
Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Percentages are calculated using the number of subjects with a baseline value and a value at respective post-baseline visit.
Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.
Program: t_pgis_shift.sas

Executed: 24JUL2025 11:49:01

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 18.1.1: PGIS, Chronic Pain - Shift table by Cycle (Full Analysis Set)

PGIS for chronic pain at Baseline											
Number (%) of subjects											
Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)						Placebo (N=74)					
Visit	PGIS	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total
Cycle 12, Day 28	No pain	5 (8.93)	4 (7.14)	1 (1.79)	1 (1.79)	11 (19.64)	10 (17.86)	3 (5.36)	2 (3.57)	1 (1.79)	16 (28.57)
	Mild	3 (5.36)	10 (17.86)	19 (33.93)	1 (1.79)	33 (58.93)	1 (1.79)	7 (12.5)	4 (7.14)	3 (5.36)	15 (26.79)
	Moderate	0	0	7 (12.5)	3 (5.36)	10 (17.86)	0	3 (5.36)	17 (30.36)	2 (3.57)	22 (39.29)
	Severe	0	0	2 (3.57)	0	2 (3.57)	0	0	1 (1.79)	2 (3.57)	3 (5.36)
	Total	8 (14.29)	14 (25)	29 (51.79)	5 (8.93)	56 (100)	11 (19.64)	13 (23.21)	24 (42.86)	8 (14.29)	56 (100)

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

PGIS = Patient Global Impression of Severity

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Percentages are calculated using the number of subjects with a baseline value and a value

at respective post-baseline visit.

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_pgis_shift.sas

Executed: 24JUL2025 11:49:01

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.4.3.3: PGIS, Schmerzspitze – Verschiebungstabelle

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

18.10.1: PGIS, Spikes of Pain - Shift table by Cycle (Full Analysis Set)

PGIS for spike pain at Baseline											
Number (%) of subjects											
Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)						Placebo (N=74)					
Visit	PGIS	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total
Cycle 1, Day 28	No pain	2 (3.03)	4 (6.06)	1 (1.52)	0	7 (10.61)	8 (11.11)	1 (1.39)	0	2 (2.78)	11 (15.28)
	Mild	3 (4.55)	5 (7.58)	16 (24.24)	0	24 (36.36)	1 (1.39)	11 (15.28)	7 (9.72)	1 (1.39)	20 (27.78)
	Moderate	0	2 (3.03)	18 (27.27)	9 (13.64)	29 (43.94)	0	2 (2.78)	16 (22.22)	14 (19.44)	32 (44.44)
	Severe	0	0	1 (1.52)	5 (7.58)	6 (9.09)	0	1 (1.39)	1 (1.39)	7 (9.72)	9 (12.5)
	Total	5 (7.58)	11 (16.67)	36 (54.55)	14 (21.21)	66 (100)	9 (12.5)	15 (20.83)	24 (33.33)	24 (33.33)	72 (100)
Cycle 2, Day 28	No pain	3 (4.69)	4 (6.25)	1 (1.56)	0	8 (12.5)	8 (11.27)	1 (1.41)	0	1 (1.41)	10 (14.08)
	Mild	2 (3.13)	6 (9.38)	18 (28.13)	2 (3.13)	28 (43.75)	1 (1.41)	11 (15.49)	7 (9.86)	3 (4.23)	22 (30.99)
	Moderate	0	1 (1.56)	13 (20.31)	8 (12.5)	22 (34.38)	0	2 (2.82)	12 (16.9)	12 (16.9)	26 (36.62)
	Severe	0	0	3 (4.69)	3 (4.69)	6 (9.38)	0	1 (1.41)	5 (7.04)	7 (9.86)	13 (18.31)
	Total	5 (7.81)	11 (17.19)	35 (54.69)	13 (20.31)	64 (100)	9 (12.68)	15 (21.13)	24 (33.8)	23 (32.39)	71 (100)
Cycle 4, Day 28	No pain	3 (4.76)	4 (6.35)	2 (3.17)	0	9 (14.29)	6 (9.09)	5 (7.58)	0	1 (1.52)	12 (18.18)
	Mild	2 (3.17)	5 (7.94)	22 (34.92)	4 (6.35)	33 (52.38)	2 (3.03)	4 (6.06)	5 (7.58)	5 (7.58)	16 (24.24)
	Moderate	0	1 (1.59)	10 (15.87)	7 (11.11)	18 (28.57)	0	4 (6.06)	15 (22.73)	7 (10.61)	26 (39.39)
	Severe	0	0	1 (1.59)	2 (3.17)	3 (4.76)	0	0	3 (4.55)	9 (13.64)	12 (18.18)
	Total	5 (7.94)	10 (15.87)	35 (55.56)	13 (20.63)	63 (100)	8 (12.12)	13 (19.7)	23 (34.85)	22 (33.33)	66 (100)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

18.10.1: PGIS, Spikes of Pain - Shift table by Cycle (Full Analysis Set)

PGIS for spike pain at Baseline											
Number (%) of subjects											
Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)						Placebo (N=74)					
Visit	PGIS	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

PGIS = Patient Global Impression of Severity

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Percentages are calculated using the number of subjects with a baseline value and a value

at respective post-baseline visit.

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_pgis_shift.sas

Executed: 24JUL2025 11:49:01

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

18.10.1: PGIS, Spikes of Pain - Shift table by Cycle (Full Analysis Set)

PGIS for spike pain at Baseline											
Number (%) of subjects											
		Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)					Placebo (N=74)				
Visit	PGIS	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total
Cycle 6, Day 28	No pain	2 (3.17)	5 (7.94)	3 (4.76)	0	10 (15.87)	7 (10.77)	5 (7.69)	0	2 (3.08)	14 (21.54)
	Mild	3 (4.76)	4 (6.35)	23 (36.51)	2 (3.17)	32 (50.79)	1 (1.54)	6 (9.23)	8 (12.31)	3 (4.62)	18 (27.69)
	Moderate	0	1 (1.59)	8 (12.7)	9 (14.29)	18 (28.57)	1 (1.54)	3 (4.62)	12 (18.46)	8 (12.31)	24 (36.92)
	Severe	0	0	1 (1.59)	2 (3.17)	3 (4.76)	0	0	2 (3.08)	7 (10.77)	9 (13.85)
	Total	5 (7.94)	10 (15.87)	35 (55.56)	13 (20.63)	63 (100)	9 (13.85)	14 (21.54)	22 (33.85)	20 (30.77)	65 (100)
Cycle 8, Day 28	No pain	4 (7.02)	4 (7.02)	4 (7.02)	0	12 (21.05)	7 (11.29)	3 (4.84)	0	1 (1.61)	11 (17.74)
	Mild	1 (1.75)	3 (5.26)	20 (35.09)	2 (3.51)	26 (45.61)	1 (1.61)	8 (12.9)	10 (16.13)	4 (6.45)	23 (37.1)
	Moderate	0	1 (1.75)	8 (14.04)	8 (14.04)	17 (29.82)	0	2 (3.23)	10 (16.13)	7 (11.29)	19 (30.65)
	Severe	0	0	1 (1.75)	1 (1.75)	2 (3.51)	0	0	2 (3.23)	7 (11.29)	9 (14.52)
	Total	5 (8.77)	8 (14.04)	33 (57.89)	11 (19.3)	57 (100)	8 (12.9)	13 (20.97)	22 (35.48)	19 (30.65)	62 (100)
Cycle 10, Day 28	No pain	2 (3.51)	6 (10.53)	1 (1.75)	1 (1.75)	10 (17.54)	6 (10.34)	4 (6.9)	2 (3.45)	2 (3.45)	14 (24.14)
	Mild	3 (5.26)	3 (5.26)	21 (36.84)	3 (5.26)	30 (52.63)	1 (1.72)	6 (10.34)	7 (12.07)	3 (5.17)	17 (29.31)
	Moderate	0	1 (1.75)	7 (12.28)	7 (12.28)	15 (26.32)	0	4 (6.9)	8 (13.79)	6 (10.34)	18 (31.03)
	Severe	0	0	1 (1.75)	1 (1.75)	2 (3.51)	0	0	3 (5.17)	6 (10.34)	9 (15.52)
	Total	5 (8.77)	10 (17.54)	30 (52.63)	12 (21.05)	57 (100)	7 (12.07)	14 (24.14)	20 (34.48)	17 (29.31)	58 (100)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

18.10.1: PGIS, Spikes of Pain - Shift table by Cycle (Full Analysis Set)

PGIS for spike pain at Baseline											
Number (%) of subjects											
Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)						Placebo (N=74)					
Visit	PGIS	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

PGIS = Patient Global Impression of Severity

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Percentages are calculated using the number of subjects with a baseline value and a value

at respective post-baseline visit.

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_pgis_shift.sas

Executed: 24JUL2025 11:49:01

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

18.10.1: PGIS, Spikes of Pain - Shift table by Cycle (Full Analysis Set)

PGIS for spike pain at Baseline											
Number (%) of subjects											
Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)						Placebo (N=74)					
Visit	PGIS	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total	No pain	Mild	Moderate	Severe	Total
Cycle 12, Day 28	No pain	2 (3.57)	7 (12.5)	2 (3.57)	1 (1.79)	12 (21.43)	6 (10.71)	5 (8.93)	1 (1.79)	2 (3.57)	14 (25)
	Mild	3 (5.36)	1 (1.79)	17 (30.36)	4 (7.14)	25 (44.64)	1 (1.79)	6 (10.71)	7 (12.5)	1 (1.79)	15 (26.79)
	Moderate	0	1 (1.79)	10 (17.86)	6 (10.71)	17 (30.36)	0	2 (3.57)	10 (17.86)	8 (14.29)	20 (35.71)
	Severe	0	0	1 (1.79)	1 (1.79)	2 (3.57)	0	1 (1.79)	0	6 (10.71)	7 (12.5)
	Total	5 (8.93)	9 (16.07)	30 (53.57)	12 (21.43)	56 (100)	7 (12.5)	14 (25)	18 (32.14)	17 (30.36)	56 (100)

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

PGIS = Patient Global Impression of Severity

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Percentages are calculated using the number of subjects with a baseline value and a value

at respective post-baseline visit.

Full analysis set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_pgis_shift.sas

Executed: 24JUL2025 11:49:01

Anhang 4-G.4.4: PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch**Anhang 4-G.4.4.1: PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch – Veränderung zu Baseline**

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.34.1: Change from baseline in chronic PN pain medication during randomised period (Full Analysis Set)

Timepoint	Category	Statistic	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Cycle 1	Total non-missing	n	71	70
	Increased	n (%)	2 (2.8)	4 (5.7)
	Increased ≥ 1 point	n (%)	0	0
	Increased 0.5 point	n (%)	2 (2.8)	4 (5.7)
	No change	n (%)	57 (80.3)	62 (88.6)
	Decreased	n (%)	12 (16.9)	4 (5.7)
Cycle 2	Total non-missing	n	68	70
	Increased	n (%)	2 (2.9)	7 (10.0)
	Increased ≥ 1 point	n (%)	0	1 (1.4)
	Increased 0.5 point	n (%)	2 (2.9)	6 (8.6)
	No change	n (%)	56 (82.4)	60 (85.7)
	Decreased	n (%)	10 (14.7)	3 (4.3)

PN = Plexiform Neurofibroma; WHO = World Health Organization; n = Number of subjects per category

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Any Chronic PN pain medication recorded in the daily e-Diary is scored using the WHO Modified Analgesic Ladder (score range = 1 (lowest) - 4 (highest)).

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e. Total non-missing).

An increase from baseline occurs if a specific drug has a higher analgesic ladder score than baseline (increase of ≥ 1). Or, if a specific drug has the same analgesic ladder scoreas baseline which is ≥ 2 ; if there is an increase in max daily dose or number of medications of this class compared to baseline (increase of ≥ 0.5).Specific drug must be in the highest class taken for ≥ 3 days in a cycle and increase in dose or number of medications must be for ≥ 3 days in cycle to meet requirement for increase.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_chg_painmed.sas

Executed: 10NOV2025 18:23:39

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.34.1: Change from baseline in chronic PN pain medication during randomised period (Full Analysis Set)

Timepoint	Category	Statistic	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Cycle 3	Total non-missing	n	67	69
	Increased	n (%)	3 (4.5)	7 (10.1)
	Increased ≥ 1 point	n (%)	1 (1.5)	1 (1.4)
	Increased 0.5 point	n (%)	2 (3.0)	6 (8.7)
	No change	n (%)	46 (68.7)	54 (78.3)
	Decreased	n (%)	18 (26.9)	8 (11.6)
Cycle 4	Total non-missing	n	65	69
	Increased	n (%)	1 (1.5)	5 (7.2)
	Increased ≥ 1 point	n (%)	0	1 (1.4)
	Increased 0.5 point	n (%)	1 (1.5)	4 (5.8)
	No change	n (%)	48 (73.8)	56 (81.2)
	Decreased	n (%)	16 (24.6)	8 (11.6)

PN = Plexiform Neurofibroma; WHO = World Health Organization; n = Number of subjects per category

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Any Chronic PN pain medication recorded in the daily e-Diary is scored using the WHO Modified Analgesic Ladder (score range = 1 (lowest) - 4 (highest)).

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e. Total non-missing).

An increase from baseline occurs if a specific drug has a higher analgesic ladder score than baseline (increase of ≥ 1). Or, if a specific drug has the same analgesic ladder score

as baseline which is ≥ 2 ; if there is an increase in max daily dose or number of medications of this class compared to baseline (increase of ≥ 0.5).

Specific drug must be in the highest class taken for ≥ 3 days in a cycle and increase in dose or number of medications must be for ≥ 3 days in cycle to meet requirement for increase.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_chg_painmed.sas

Executed: 10NOV2025 18:23:39

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.34.1: Change from baseline in chronic PN pain medication during randomised period (Full Analysis Set)

Timepoint	Category	Statistic	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Cycle 5	Total non-missing	n	65	67
	Increased	n (%)	1 (1.5)	4 (6.0)
	Increased ≥ 1 point	n (%)	0	1 (1.5)
	Increased 0.5 point	n (%)	1 (1.5)	3 (4.5)
	No change	n (%)	44 (67.7)	54 (80.6)
	Decreased	n (%)	20 (30.8)	9 (13.4)
Cycle 6	Total non-missing	n	65	67
	Increased	n (%)	1 (1.5)	6 (9.0)
	Increased ≥ 1 point	n (%)	0	2 (3.0)
	Increased 0.5 point	n (%)	1 (1.5)	4 (6.0)
	No change	n (%)	47 (72.3)	56 (83.6)
	Decreased	n (%)	17 (26.2)	5 (7.5)

PN = Plexiform Neurofibroma; WHO = World Health Organization; n = Number of subjects per category

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Any Chronic PN pain medication recorded in the daily e-Diary is scored using the WHO Modified Analgesic Ladder (score range = 1 (lowest) - 4 (highest)).

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e. Total non-missing).

An increase from baseline occurs if a specific drug has a higher analgesic ladder score than baseline (increase of ≥ 1). Or, if a specific drug has the same analgesic ladder score

as baseline which is ≥ 2 ; if there is an increase in max daily dose or number of medications of this class compared to baseline (increase of ≥ 0.5).

Specific drug must be in the highest class taken for ≥ 3 days in a cycle and increase in dose or number of medications must be for ≥ 3 days in cycle to meet requirement for increase.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_chg_painmed.sas

Executed: 10NOV2025 18:23:39

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.34.1: Change from baseline in chronic PN pain medication during randomised period (Full Analysis Set)

Timepoint	Category	Statistic	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Cycle 7	Total non-missing	n	65	66
	Increased	n (%)	0	7 (10.6)
	Increased ≥ 1 point	n (%)	0	1 (1.5)
	Increased 0.5 point	n (%)	0	6 (9.1)
	No change	n (%)	48 (73.8)	51 (77.3)
	Decreased	n (%)	17 (26.2)	8 (12.1)
Cycle 8	Total non-missing	n	64	66
	Increased	n (%)	2 (3.1)	8 (12.1)
	Increased ≥ 1 point	n (%)	1 (1.6)	2 (3.0)
	Increased 0.5 point	n (%)	1 (1.6)	6 (9.1)
	No change	n (%)	48 (75.0)	52 (78.8)
	Decreased	n (%)	14 (21.9)	6 (9.1)

PN = Plexiform Neurofibroma; WHO = World Health Organization; n = Number of subjects per category

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Any Chronic PN pain medication recorded in the daily e-Diary is scored using the WHO Modified Analgesic Ladder (score range = 1 (lowest) - 4 (highest)).

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e. Total non-missing).

An increase from baseline occurs if a specific drug has a higher analgesic ladder score than baseline (increase of ≥ 1). Or, if a specific drug has the same analgesic ladder score

as baseline which is ≥ 2 ; if there is an increase in max daily dose or number of medications of this class compared to baseline (increase of ≥ 0.5).

Specific drug must be in the highest class taken for ≥ 3 days in a cycle and increase in dose or number of medications must be for ≥ 3 days in cycle to meet requirement for increase.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_chg_painmed.sas

Executed: 10NOV2025 18:23:39

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.34.1: Change from baseline in chronic PN pain medication during randomised period (Full Analysis Set)

Timepoint	Category	Statistic	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Cycle 9	Total non-missing	n	62	62
	Increased	n (%)	1 (1.6)	6 (9.7)
	Increased ≥ 1 point	n (%)	0	1 (1.6)
	Increased 0.5 point	n (%)	1 (1.6)	5 (8.1)
	No change	n (%)	44 (71.0)	48 (77.4)
	Decreased	n (%)	17 (27.4)	8 (12.9)
Cycle 10	Total non-missing	n	61	63
	Increased	n (%)	1 (1.6)	7 (11.1)
	Increased ≥ 1 point	n (%)	0	1 (1.6)
	Increased 0.5 point	n (%)	1 (1.6)	6 (9.5)
	No change	n (%)	42 (68.9)	47 (74.6)
	Decreased	n (%)	18 (29.5)	9 (14.3)

PN = Plexiform Neurofibroma; WHO = World Health Organization; n = Number of subjects per category

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Any Chronic PN pain medication recorded in the daily e-Diary is scored using the WHO Modified Analgesic Ladder (score range = 1 (lowest) - 4 (highest)).

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e. Total non-missing).

An increase from baseline occurs if a specific drug has a higher analgesic ladder score than baseline (increase of ≥ 1). Or, if a specific drug has the same analgesic ladder score

as baseline which is ≥ 2 ; if there is an increase in max daily dose or number of medications of this class compared to baseline (increase of ≥ 0.5).

Specific drug must be in the highest class taken for ≥ 3 days in a cycle and increase in dose or number of medications must be for ≥ 3 days in cycle to meet requirement for increase.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_chg_painmed.sas

Executed: 10NOV2025 18:23:39

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.34.1: Change from baseline in chronic PN pain medication during randomised period (Full Analysis Set)

Timepoint	Category	Statistic	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Cycle 11	Total non-missing	n	59	64
	Increased	n (%)	2 (3.4)	6 (9.4)
	Increased ≥ 1 point	n (%)	0	1 (1.6)
	Increased 0.5 point	n (%)	2 (3.4)	5 (7.8)
	No change	n (%)	40 (67.8)	49 (76.6)
	Decreased	n (%)	17 (28.8)	9 (14.1)
Cycle 12	Total non-missing	n	57	61
	Increased	n (%)	2 (3.5)	5 (8.2)
	Increased ≥ 1 point	n (%)	0	1 (1.6)
	Increased 0.5 point	n (%)	2 (3.5)	4 (6.6)
	No change	n (%)	39 (68.4)	46 (75.4)
	Decreased	n (%)	16 (28.1)	10 (16.4)

PN = Plexiform Neurofibroma; WHO = World Health Organization; n = Number of subjects per category

N = Number of subjects in treatment group from full analysis set

Any Chronic PN pain medication recorded in the daily e-Diary is scored using the WHO Modified Analgesic Ladder (score range = 1 (lowest) - 4 (highest)).

Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e. Total non-missing).

An increase from baseline occurs if a specific drug has a higher analgesic ladder score than baseline (increase of ≥ 1). Or, if a specific drug has the same analgesic ladder score

as baseline which is ≥ 2 ; if there is an increase in max daily dose or number of medications of this class compared to baseline (increase of ≥ 0.5).

Specific drug must be in the highest class taken for ≥ 3 days in a cycle and increase in dose or number of medications must be for ≥ 3 days in cycle to meet requirement for increase.

Full Analysis Set consists of subjects randomised to study intervention in the study.

Program: t_chg_painmed.sas

Executed: 10NOV2025 18:23:39

Anhang 4-G.4.4.2: PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch – Werte im Studienverlauf

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.16.1: Chronic PN pain medication strongest analgesic ladder class and score by cycle (Full Analysis Set)

Timepoint	WHO Modified Analgesic Ladder Score-Drug class	Statistic	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Baseline	Total non-missing	n	71	72
	0-No Analgesia	n (%)	33 (46.48)	37 (51.39)
	1-Non-opioids	n (%)	15 (21.13)	11 (15.28)
	2-Neuropathic/other non-typical pain medications	n (%)	18 (25.35)	12 (16.67)
	3-Weak opioids	n (%)	2 (2.82)	3 (4.17)
	4-Strong opioids	n (%)	3 (4.23)	9 (12.50)
Cycle 1	Total non-missing	n	71	70
	0-No Analgesia	n (%)	43 (60.56)	40 (57.14)
	1-Non-opioids	n (%)	11 (15.49)	7 (10.00)
	2-Neuropathic/other non-typical pain medications	n (%)	12 (16.90)	11 (15.71)
	3-Weak opioids	n (%)	2 (2.82)	3 (4.29)
	4-Strong opioids	n (%)	3 (4.23)	9 (12.86)
Cycle 2	Total non-missing	n	68	70
	0-No Analgesia	n (%)	42 (61.76)	36 (51.43)
	1-Non-opioids	n (%)	9 (13.24)	10 (14.29)
	2-Neuropathic/other non-typical pain medications	n (%)	12 (17.65)	10 (14.29)
	3-Weak opioids	n (%)	2 (2.94)	4 (5.71)
	4-Strong opioids	n (%)	3 (4.41)	10 (14.29)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.16.1: Chronic PN pain medication strongest analgesic ladder class and score by cycle (Full Analysis Set)

Timepoint	WHO Modified Analgesic Ladder Score-Drug class	Statistic	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)

Any chronic PN pain medication recorded in the daily e-Diary is scored using the WHO Modified Analgesic Ladder (see statistical analysis plan). Subjects are counted in the Drug class of the highest score recorded in 28-day cycle regardless of the frequency. Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

n = Number of subjects per category; N = Number of subjects in treatment group; PN = Plexiform Neurofibroma; WHO = World Health Organization.

WHODrug Global B3-format Sep 2023.

Full analysis set - subjects randomised to study intervention.

Program: t_pn_ladder.sas

Executed: 11NOV2025 14:01:19

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.16.1: Chronic PN pain medication strongest analgesic ladder class and score by cycle (Full Analysis Set)

Timepoint	WHO Modified Analgesic Ladder Score-Drug class	Statistic	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Cycle 3	Total non-missing	n	67	69
	0-No Analgesia	n (%)	46 (68.66)	42 (60.87)
	1-Non-opioids	n (%)	6 (8.96)	6 (8.70)
	2-Neuropathic/other non-typical pain medications	n (%)	11 (16.42)	10 (14.49)
	3-Weak opioids	n (%)	2 (2.99)	2 (2.90)
	4-Strong opioids	n (%)	2 (2.99)	9 (13.04)
Cycle 4	Total non-missing	n	65	69
	0-No Analgesia	n (%)	44 (67.69)	42 (60.87)
	1-Non-opioids	n (%)	6 (9.23)	6 (8.70)
	2-Neuropathic/other non-typical pain medications	n (%)	11 (16.92)	10 (14.49)
	3-Weak opioids	n (%)	2 (3.08)	2 (2.90)
	4-Strong opioids	n (%)	2 (3.08)	9 (13.04)
Cycle 5	Total non-missing	n	65	67
	0-No Analgesia	n (%)	49 (75.38)	42 (62.69)
	1-Non-opioids	n (%)	5 (7.69)	6 (8.96)
	2-Neuropathic/other non-typical pain medications	n (%)	8 (12.31)	8 (11.94)
	3-Weak opioids	n (%)	2 (3.08)	3 (4.48)
	4-Strong opioids	n (%)	1 (1.54)	8 (11.94)

Any chronic PN pain medication recorded in the daily e-Diary is scored using the WHO Modified Analgesic Ladder (see statistical analysis plan). Subjects are counted in the Drug class of the highest score recorded in 28-day cycle regardless of the frequency. Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

n = Number of subjects per category; N = Number of subjects in treatment group; PN = Plexiform Neurofibroma; WHO = World Health Organization.

WHODrug Global B3-format Sep 2023.

Full analysis set - subjects randomised to study intervention.

Program: t_pn_ladder.sas

Executed: 11NOV2025 14:01:19

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.16.1: Chronic PN pain medication strongest analgesic ladder class and score by cycle (Full Analysis Set)

Timepoint	WHO Modified Analgesic Ladder Score-Drug class	Statistic	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Cycle 6	Total non-missing	n	65	67
	0-No Analgesia	n (%)	45 (69.23)	38 (56.72)
	1-Non-opioids	n (%)	5 (7.69)	7 (10.45)
	2-Neuropathic/other non-typical pain medications	n (%)	11 (16.92)	10 (14.93)
	3-Weak opioids	n (%)	2 (3.08)	4 (5.97)
	4-Strong opioids	n (%)	2 (3.08)	8 (11.94)
Cycle 7	Total non-missing	n	65	66
	0-No Analgesia	n (%)	44 (67.69)	41 (62.12)
	1-Non-opioids	n (%)	7 (10.77)	5 (7.58)
	2-Neuropathic/other non-typical pain medications	n (%)	9 (13.85)	10 (15.15)
	3-Weak opioids	n (%)	3 (4.62)	3 (4.55)
	4-Strong opioids	n (%)	2 (3.08)	7 (10.61)
Cycle 8	Total non-missing	n	64	66
	0-No Analgesia	n (%)	40 (62.50)	39 (59.09)
	1-Non-opioids	n (%)	5 (7.81)	7 (10.61)
	2-Neuropathic/other non-typical pain medications	n (%)	12 (18.75)	11 (16.67)
	3-Weak opioids	n (%)	5 (7.81)	1 (1.52)
	4-Strong opioids	n (%)	2 (3.13)	8 (12.12)

Any chronic PN pain medication recorded in the daily e-Diary is scored using the WHO Modified Analgesic Ladder (see statistical analysis plan). Subjects are counted in the Drug class of the highest score recorded in 28-day cycle regardless of the frequency. Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

n = Number of subjects per category; N = Number of subjects in treatment group; PN = Plexiform Neurofibroma; WHO = World Health Organization.

WHODrug Global B3-format Sep 2023.

Full analysis set - subjects randomised to study intervention.

Program: t_pn_ladder.sas

Executed: 11NOV2025 14:01:19

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.16.1: Chronic PN pain medication strongest analgesic ladder class and score by cycle (Full Analysis Set)

Timepoint	WHO Modified Analgesic Ladder Score-Drug class	Statistic	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Cycle 9	Total non-missing	n	62	62
	0-No Analgesia	n (%)	42 (67.74)	41 (66.13)
	1-Non-opioids	n (%)	6 (9.68)	4 (6.45)
	2-Neuropathic/other non-typical pain medications	n (%)	10 (16.13)	9 (14.52)
	3-Weak opioids	n (%)	3 (4.84)	1 (1.61)
	4-Strong opioids	n (%)	1 (1.61)	7 (11.29)
Cycle 10	Total non-missing	n	61	63
	0-No Analgesia	n (%)	44 (72.13)	40 (63.49)
	1-Non-opioids	n (%)	6 (9.84)	3 (4.76)
	2-Neuropathic/other non-typical pain medications	n (%)	8 (13.11)	10 (15.87)
	3-Weak opioids	n (%)	1 (1.64)	2 (3.17)
	4-Strong opioids	n (%)	2 (3.28)	8 (12.70)
Cycle 11	Total non-missing	n	59	64
	0-No Analgesia	n (%)	43 (72.88)	40 (62.50)
	1-Non-opioids	n (%)	5 (8.47)	5 (7.81)
	2-Neuropathic/other non-typical pain medications	n (%)	8 (13.56)	9 (14.06)
	3-Weak opioids	n (%)	1 (1.69)	3 (4.69)
	4-Strong opioids	n (%)	2 (3.39)	7 (10.94)

Any chronic PN pain medication recorded in the daily e-Diary is scored using the WHO Modified Analgesic Ladder (see statistical analysis plan). Subjects are counted in the Drug class of the highest score recorded in 28-day cycle regardless of the frequency. Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

n = Number of subjects per category; N = Number of subjects in treatment group; PN = Plexiform Neurofibroma; WHO = World Health Organization.

WHODrug Global B3-format Sep 2023.

Full analysis set - subjects randomised to study intervention.

Program: t_pn_ladder.sas

Executed: 11NOV2025 14:01:19

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 8.16.1: Chronic PN pain medication strongest analgesic ladder class and score by cycle (Full Analysis Set)

Timepoint	WHO Modified Analgesic Ladder Score-Drug class	Statistic	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)
Cycle 12	Total non-missing	n	57	61
	0-No Analgesia	n (%)	41 (71.93)	42 (68.85)
	1-Non-opioids	n (%)	6 (10.53)	3 (4.92)
	2-Neuropathic/other non-typical pain medications	n (%)	8 (14.04)	7 (11.48)
	3-Weak opioids	n (%)	0	2 (3.28)
	4-Strong opioids	n (%)	2 (3.51)	7 (11.48)

Any chronic PN pain medication recorded in the daily e-Diary is scored using the WHO Modified Analgesic Ladder (see statistical analysis plan). Subjects are counted in the Drug class of the highest score recorded in 28-day cycle regardless of the frequency. Percentages are based on the number of subjects with non-missing data at the corresponding visit (i.e., Total non-missing).

n = Number of subjects per category; N = Number of subjects in treatment group; PN = Plexiform Neurofibroma; WHO = World Health Organization.

WHODrug Global B3-format Sep 2023.

Full analysis set - subjects randomised to study intervention.

Program: t_pn_ladder.sas

Executed: 11NOV2025 14:01:19

Anhang 4-G.4.5: PII-pNF – FAS

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 15.1.1: PII-pNF: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Baseline	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	70 (98.59)	2.64 (1.60)							
	Placebo, N=74	72 (97.30)	2.42 (1.68)							
Cycle 1, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	67 (94.37)	2.11 (1.50)	66 (92.96)	-0.50 (0.12)	(-0.73, -0.26)	0.14	(-0.14, 0.42)	0.331	
	Placebo, N=74	74 (100)	1.78 (1.43)	72 (97.30)	-0.64 (0.12)	(-0.88, -0.40)				
Cycle 2, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	65 (91.55)	1.84 (1.54)	64 (90.14)	-0.79 (0.14)	(-1.07, -0.50)	-0.18	(-0.54, 0.17)	0.312	
	Placebo, N=74	73 (98.65)	1.77 (1.52)	71 (95.95)	-0.60 (0.14)	(-0.88, -0.32)				
Cycle 4, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	64 (90.14)	1.72 (1.38)	63 (88.73)	-0.93 (0.14)	(-1.20, -0.66)	-0.30	(-0.64, 0.04)	0.080	
	Placebo, N=74	68 (91.89)	1.76 (1.47)	66 (89.19)	-0.63 (0.14)	(-0.90, -0.36)				

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 15.1.1: PII-pNF: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g [^] (95% CI)

PII-pNF= Pain interference index – plexiform neurofibroma.

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Post-baseline score is derived from closest assessment to scheduled visit date.

A higher PII-pNF pain interference total score (range 0 to 6) indicates more pain interference. A negative change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score,

geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

^Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

Executed: 11JUL2025 11:30:05

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 15.1.1: PII-pNF: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Cycle 6, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	64 (90.14)	1.79 (1.45)	63 (88.73)	-0.87 (0.15)	(-1.16, -0.57)	-0.16	(-0.53, 0.21)	0.389	
	Placebo, N=74	67 (90.54)	1.66 (1.42)	65 (87.84)	-0.70 (0.15)	(-0.99, -0.42)				
Cycle 8, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	58 (81.69)	1.74 (1.48)	57 (80.28)	-0.88 (0.16)	(-1.19, -0.56)	-0.37	(-0.78, 0.03)	0.070	
	Placebo, N=74	64 (86.49)	1.74 (1.48)	62 (83.78)	-0.50 (0.16)	(-0.81, -0.19)				
Cycle 10, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	59 (83.10)	1.68 (1.50)	58 (81.69)	-1.01 (0.15)	(-1.31, -0.70)	-0.50	(-0.88, -0.11)	0.012	-0.43 (-0.80, -0.06)
	Placebo, N=74	63 (85.14)	1.68 (1.53)	61 (82.43)	-0.51 (0.15)	(-0.81, -0.21)				
Cycle 12, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	58 (81.69)	1.71 (1.53)	57 (80.28)	-0.95 (0.16)	(-1.27, -0.63)	-0.48	(-0.90, -0.07)	0.023	-0.39 (-0.77, -0.02)
	Placebo, N=74	61 (82.43)	1.72 (1.49)	59 (79.73)	-0.47 (0.16)	(-0.78, -0.15)				

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 15.1.1: PII-pNF: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g [^] (95% CI)

PII-pNF= Pain interference index – plexiform neurofibroma.

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Post-baseline score is derived from closest assessment to scheduled visit date.

A higher PII-pNF pain interference total score (range 0 to 6) indicates more pain interference. A negative change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score,

geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

^Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

Executed: 11JUL2025 11:30:05

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 15.1.1: PII-pNF: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Over Rando- mised Period	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	68 (95.77)	1.80 (1.48)	67 (94.37)	-0.84 (0.12)	(-1.09, -0.60)	-0.27	(-0.57, 0.03)	0.081	
	Placebo, N=74	74 (100)	1.73 (1.47)	72 (97.30)	-0.58 (0.12)	(-0.82, -0.33)				

PII-pNF= Pain interference index – plexiform neurofibroma.

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Post-baseline score is derived from closest assessment to scheduled visit date.

A higher PII-pNF pain interference total score (range 0 to 6) indicates more pain interference. A negative change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score,

geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

^Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

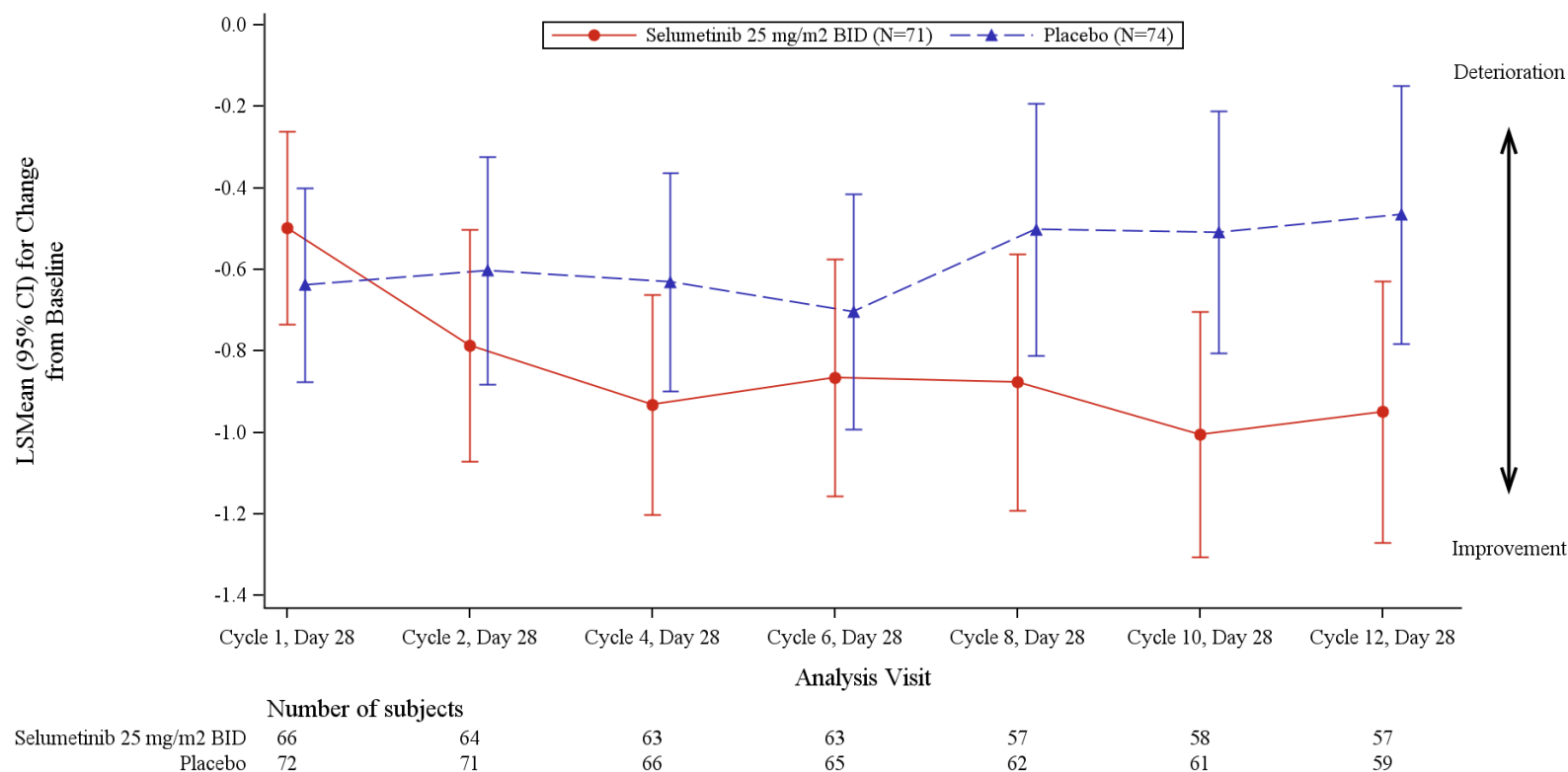
Executed: 11JUL2025 11:30:05

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Figure 14.2.12.5 LS mean change from baseline in PII-pNF pain interference total scores over the randomised period (Full analysis set)



Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment groupcycle, baseline scorecycle. Unstructured covariance matrix is used. LS Means on the treatment groupcycle interaction are plotted. Error bars represent 95% CIs. CI Confidence Interval. LS Least Square. N Number of subjects in treatment group. PII-pNF Pain interference index - plexiform neurofibroma. Randomised period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off. Full analysis set - subjects randomised to study intervention.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\eff355.sas

Executed : 2024-11-12T155506

Anhang 4-G.4.6: EQ-5D VAS

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 13.1.1: EQ-VAS: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Baseline	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	70 (98.59)	63.54 (19.06)							
	Placebo, N=74	72 (97.30)	62.10 (21.18)							
Cycle 2, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	64 (90.14)	67.97 (19.35)	63 (88.73)	5.30 (2.07)	(1.21, 9.40)	-1.12	(-6.26, 4.02)	0.668	
	Placebo, N=74	73 (98.65)	67.93 (19.04)	71 (95.95)	6.42 (1.95)	(2.57, 10.27)				
Cycle 4, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	64 (90.14)	68.22 (20.36)	63 (88.73)	6.43 (2.25)	(1.98, 10.89)	0.66	(-5.09, 6.42)	0.821	
	Placebo, N=74	68 (91.89)	67.18 (19.63)	66 (89.19)	5.77 (2.16)	(1.50, 10.05)				
Cycle 8, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	59 (83.10)	66.64 (20.41)	58 (81.69)	4.68 (2.30)	(0.12, 9.24)	1.13	(-4.75, 7.02)	0.704	
	Placebo, N=74	65 (87.84)	65.11 (20.56)	63 (85.14)	3.55 (2.18)	(-0.78, 7.87)				

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 13.1.1: EQ-VAS: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g [^] (95% CI)

EQ-VAS= EuroQol visual analogue scale

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Post-baseline score is derived from closest assessment to scheduled visit date.

A higher EQ-VAS score (range from 0 to 100) indicates better health status. A positive change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score,

geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

^Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

Executed: 11JUL2025 11:29:59

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 13.1.1: EQ-VAS: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Cycle 12, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2	58 (81.69)	71.24 (18.32)	57 (80.28)	9.08 (2.05)	(5.02, 13.14)	2.30	(-2.88, 7.48)	0.381	
	BID, N=71									
	Placebo, N=74	61 (82.43)	69.18 (18.23)	59 (79.73)	6.78 (1.96)	(2.91, 10.65)				
Over Rando-mised Period	Selumetinib 25 mg/m2	65 (91.55)	68.49 (19.59)	64 (90.14)	6.37 (1.70)	(3.01, 9.74)	0.74	(-3.30, 4.79)	0.716	
	BID, N=71									
	Placebo, N=74	73 (98.65)	67.34 (19.34)	71 (95.95)	5.63 (1.60)	(2.47, 8.79)				

EQ-VAS= EuroQol visual analogue scale

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Post-baseline score is derived from closest assessment to scheduled visit date.

A higher EQ-VAS score (range from 0 to 100) indicates better health status. A positive change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score,

geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

^Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

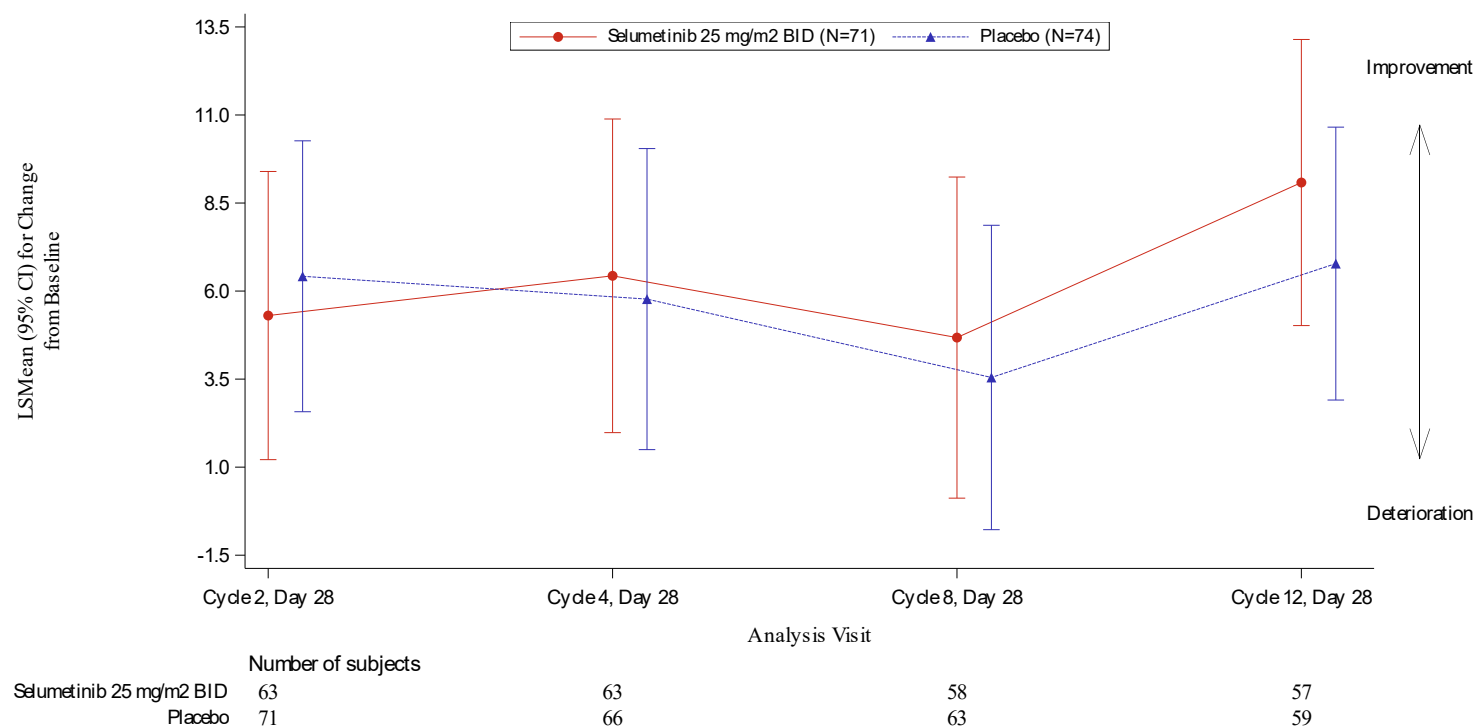
Executed: 11JUL2025 11:29:59

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-0

Figure 13.1.1.3: EQ-VAS: LS Mean change from baseline (Full Analysis Set)



EQ-VAS= EuroQol visual analogue scale

N = Number of subjects in treatment group, LS = Least Square, CI = Confidence Interval

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score, geographical

region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means on the treatment group*cycle interaction are plotted. Error bars represent 95% CIs.

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: f_chg_sum.sas

Executed: 11APR2025 14:40:58

Anhang 4-G.4.7: PROMIS

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 16.1.1: PROMIS, T-score: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Baseline	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	70 (98.59)	41.45 (7.97)							
	Placebo, N=74	72 (97.30)	41.95 (9.35)							
Cycle 2, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	64 (90.14)	42.65 (6.66)	63 (88.73)	1.15 (0.82)	(-0.47, 2.76)	-2.27	(-4.24, -0.30)	0.025	-0.34 (-0.69, 0.00)
	Placebo, N=74	73 (98.65)	45.61 (10.03)	71 (95.95)	3.41 (0.79)	(1.86, 4.96)				
Cycle 4, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	64 (90.14)	43.32 (6.68)	63 (88.73)	1.98 (0.81)	(0.38, 3.58)	-0.77	(-2.73, 1.20)	0.441	
	Placebo, N=74	68 (91.89)	44.98 (10.43)	66 (89.19)	2.75 (0.79)	(1.19, 4.30)				
Cycle 8, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	59 (83.10)	44.26 (7.81)	58 (81.69)	3.16 (0.88)	(1.42, 4.90)	1.09	(-1.09, 3.27)	0.324	
	Placebo, N=74	65 (87.84)	44.97 (10.60)	63 (85.14)	2.07 (0.85)	(0.39, 3.75)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 16.1.1: PROMIS, T-score: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g [^] (95% CI)

PROMIS= Patient-Reported Outcomes Measurement Information System. Analysis is using T-Score.

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Post-baseline score is derived from closest assessment to scheduled visit date.

A higher PROMIS score indicates a better physical functioning. A positive change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score,

geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

[^]Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

Executed: 11JUL2025 11:30:41

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 16.1.1: PROMIS, T-score: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Cycle 12, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	58 (81.69)	43.57 (8.35)	57 (80.28)	2.30 (0.90)	(0.53, 4.07)	-0.62	(-2.86, 1.63)	0.588	
	Placebo, N=74	61 (82.43)	45.70 (10.80)	59 (79.73)	2.92 (0.87)	(1.19, 4.64)				
Over Rando- mised Period	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	65 (91.55)	43.43 (7.35)	64 (90.14)	2.15 (0.75)	(0.67, 3.62)	-0.64	(-2.40, 1.12)	0.474	
	Placebo, N=74	73 (98.65)	45.31 (10.40)	71 (95.95)	2.79 (0.72)	(1.36, 4.22)				

PROMIS= Patient-Reported Outcomes Measurement Information System. Analysis is using T-Score.

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Post-baseline score is derived from closest assessment to scheduled visit date.

A higher PROMIS score indicates a better physical functioning. A positive change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

^Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

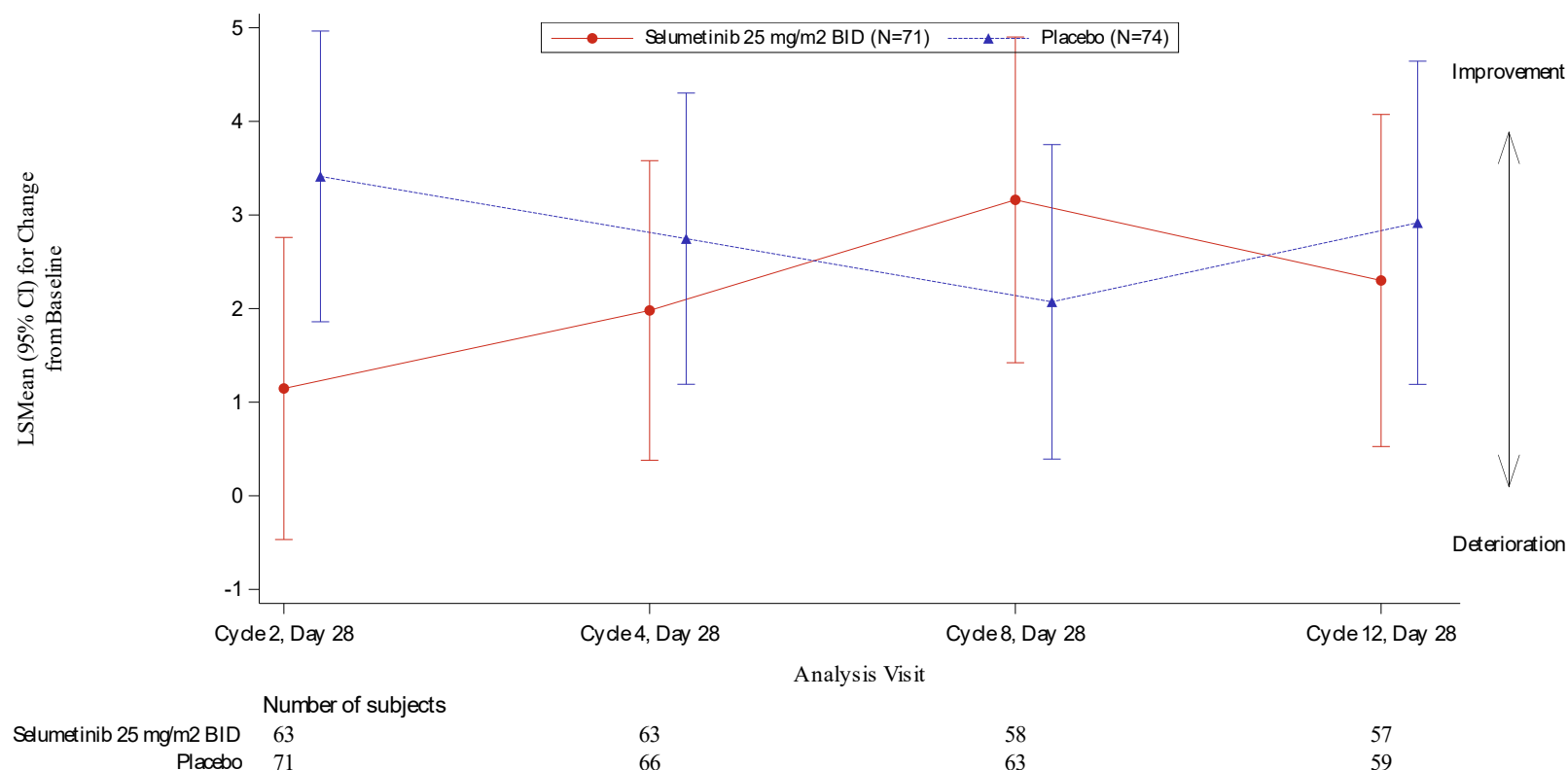
Executed: 11JUL2025 11:30:41

Study Code: D134BC00001 Phase III

Page 1 of 1

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Figure 16.1.1.3: PROMIS, T-score: LS Mean change from baseline (Full Analysis Set)



PROMIS= Patient-Reported Outcomes Measurement Information System. Analysis is using T-Score.

N = Number of subjects in treatment group, LS = Least Square, CI = Confidence Interval

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score, geographical

region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means on the treatment group*cycle interaction are plotted. Error bars represent 95% CIs.

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: f_chg_sum.sas

Executed: 11APR2025 14:41:21

Anhang 4-G.4.8: PlexiQoL

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 20.1.1: PlexiQoL: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Baseline	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	70 (98.59)	9.34 (4.73)							
	Placebo, N=74	72 (97.30)	8.06 (4.10)							
Cycle 2, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	64 (90.14)	8.31 (5.03)	63 (88.73)	-0.75 (0.42)	(-1.57, 0.08)	-0.02	(-1.06, 1.01)	0.964	
	Placebo, N=74	73 (98.65)	7.11 (4.36)	71 (95.95)	-0.72 (0.40)	(-1.52, 0.07)				
Cycle 4, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	64 (90.14)	8.56 (5.02)	63 (88.73)	-0.67 (0.40)	(-1.47, 0.13)	0.20	(-0.80, 1.21)	0.691	
	Placebo, N=74	68 (91.89)	6.97 (4.47)	66 (89.19)	-0.87 (0.39)	(-1.65, -0.09)				
Cycle 8, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	59 (83.10)	8.47 (4.83)	58 (81.69)	-0.84 (0.45)	(-1.74, 0.05)	-0.24	(-1.40, 0.92)	0.683	
	Placebo, N=74	65 (87.84)	7.14 (4.94)	63 (85.14)	-0.61 (0.44)	(-1.47, 0.26)				

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 20.1.1: PlexiQoL: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g [^] (95% CI)

PlexiQoL= Plexiform Neurofibroma Quality of Life scale.

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Post-baseline score is derived from closest assessment to scheduled visit date.

A higher PlexiQoL total score indicates a worse quality of life. A negative change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score,

geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

^Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

Executed: 11JUL2025 11:30:03

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 20.1.1: PlexiQoL: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Cycle 12, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	58 (81.69)	8.79 (5.12)	57 (80.28)	-0.38 (0.45)	(-1.28, 0.52)	-0.06	(-1.23, 1.11)	0.918	
	Placebo, N=74	61 (82.43)	7.44 (4.86)	59 (79.73)	-0.32 (0.44)	(-1.20, 0.55)				
Over Rando- mised Period	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	65 (91.55)	8.53 (4.97)	64 (90.14)	-0.66 (0.38)	(-1.41, 0.09)	-0.03	(-0.96, 0.90)	0.949	
	Placebo, N=74	73 (98.65)	7.16 (4.62)	71 (95.95)	-0.63 (0.37)	(-1.36, 0.10)				

PlexiQoL= Plexiform Neurofibroma Quality of Life scale.

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Post-baseline score is derived from closest assessment to scheduled visit date.

A higher PlexiQoL total score indicates a worse quality of life. A negative change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

^Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

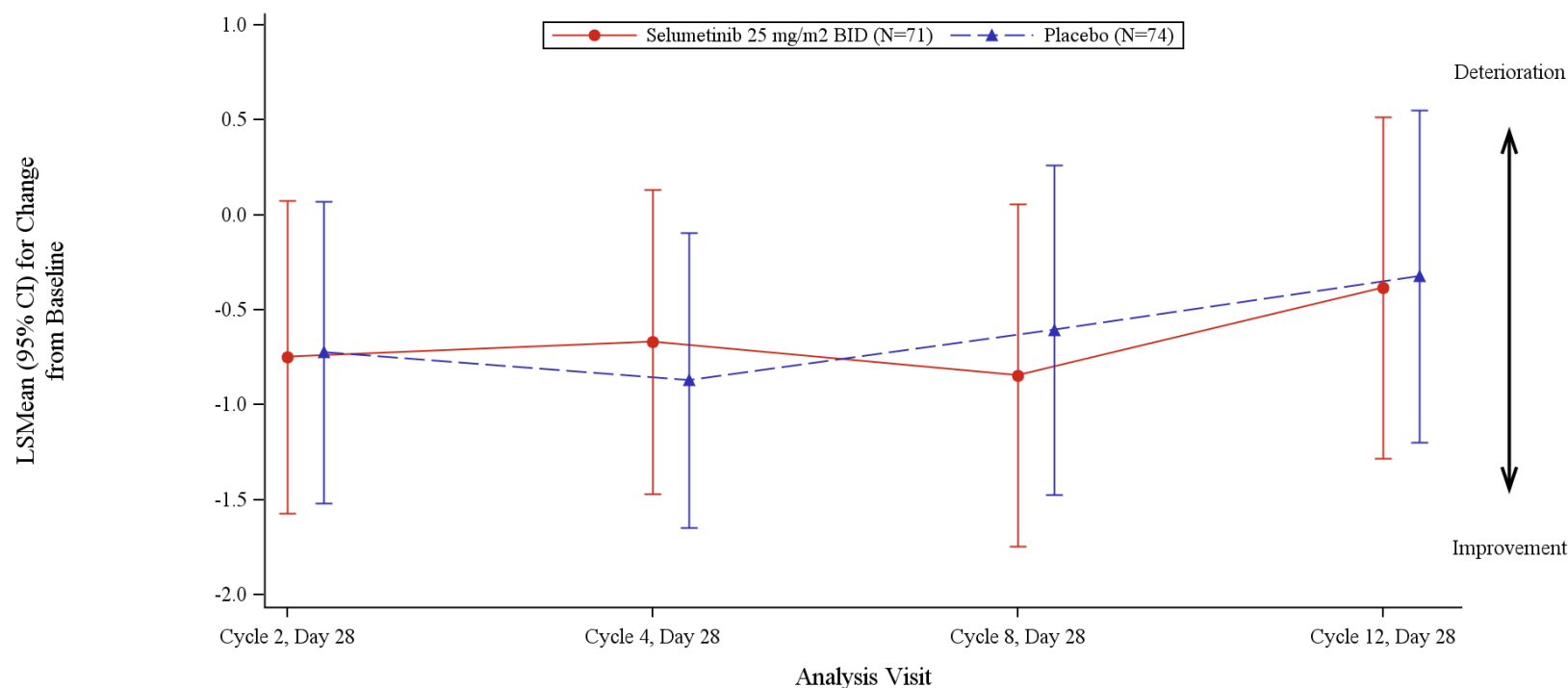
Executed: 11JUL2025 11:30:03

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Figure 14.2.3.2.1 LS mean change from baseline in PlexiQoL total scores over the randomised period (Full analysis set)



	Number of subjects			
Selumetinib 25 mg/m2 BID	63	63	58	57
Placebo	71	66	63	59

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment groupcycle, baseline scorecycle. Unstructured covariance matrix is used. LS Means on the treatment groupcycle interaction are plotted. Error bars represent 95% CIs. CI Confidence Interval. LS Least Square. N Number of subjects in treatment group. PlexiQoL Plexiform Neurofibroma Quality of Life scale. Randomised period - first dose date until earliest; of last dose of Cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off. Full analysis set - subjects randomised to study intervention.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\eff361.sas

Executed : 2024-11-12T155540

Anhang 4-G.4.9: PedsQL NF1

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 19.1.1: PedsQL: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Baseline	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	71 (100)	59.98 (25.22)							
	Placebo, N=74	72 (97.30)	61.11 (28.18)							
Cycle 2, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	64 (90.14)	62.50 (25.97)	64 (90.14)	3.67 (2.50)	(-1.28, 8.62)	-3.00	(-9.09, 3.09)	0.332	
	Placebo, N=74	73 (98.65)	66.55 (23.75)	71 (95.95)	6.67 (2.42)	(1.88, 11.45)				
Cycle 4, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	64 (90.14)	64.19 (23.46)	64 (90.14)	5.34 (2.44)	(0.52, 10.16)	-2.22	(-8.15, 3.70)	0.459	
	Placebo, N=74	68 (91.89)	67.89 (22.91)	66 (89.19)	7.56 (2.38)	(2.86, 12.27)				
Cycle 8, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2 BID, N=71	59 (83.10)	63.42 (24.90)	59 (83.10)	5.42 (2.51)	(0.45, 10.39)	-1.93	(-8.07, 4.21)	0.536	
	Placebo, N=74	65 (87.84)	68.21 (24.78)	63 (85.14)	7.35 (2.44)	(2.53, 12.17)				

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 19.1.1: PedsQL: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g [^] (95% CI)

PedsQL NF1= Paediatric Quality of Life Inventory Neurofibromatosis type 1.

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Post-baseline score is derived from closest assessment to scheduled visit date.

A higher PedsQL score (range 0 to 100) is better. A positive change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score,

geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

[^]Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

Executed: 11JUL2025 11:30:01

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 19.1.1: PedsQL: Change from baseline, absolute values and change (Full Analysis Set)

Timepoint	Treatment	Actual value		Change from baseline			Comparison of Treatment Groups			
		n (%)	Mean (SD)	n1 (%)	LS Mean (SE)	(95% CI)	LS Mean difference	(95% CI)	p-value	SMD Hedges' g^ (95% CI)
Cycle 12, Day 28	Selumetinib 25 mg/m2	58 (81.69)	65.23 (26.77)	58 (81.69)	6.73 (2.63)	(1.53, 11.94)	-2.25	(-8.82, 4.32)	0.500	
	BID, N=71									
	Placebo, N=74	61 (82.43)	69.40 (24.66)	59 (79.73)	8.98 (2.58)	(3.88, 14.08)				
Over Rando-mised Period	Selumetinib 25 mg/m2	65 (91.55)	63.81 (25.14)	65 (91.55)	5.29 (2.23)	(0.88, 9.70)	-2.35	(-7.59, 2.89)	0.377	
	BID, N=71									
	Placebo, N=74	73 (98.65)	67.95 (23.89)	71 (95.95)	7.64 (2.16)	(3.36, 11.92)				

PedsQL NF1= Paediatric Quality of Life Inventory Neurofibromatosis type 1.

N = Number of subjects in treatment group, n = Number of subjects with non-missing result at specified visit, n1 = Number of subjects with non-missing change from baseline at

specified visit, SD = Standard deviation, SE = Standard error, CI = Confidence Interval, LS = Least Square, SMD = Standardized Mean Difference

Baseline is defined as the last result obtained prior to the start of the randomised period. Post-baseline score is derived from closest assessment to scheduled visit date.

A higher PedsQL score (range 0 to 100) is better. A positive change from baseline indicates an improvement.

Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment group*cycle, baseline score*cycle. Unstructured covariance matrix is used. LS means and LS mean differences were estimated on the treatment

group*cycle interaction. P-values are nominal and reflect the 2-sided Type 3 test with alpha=0.05 level.

^Hedges G is calculated when p-value is < 0.05

Full analysis set - subjects randomised to study intervention

Program: t_chg_sum.sas

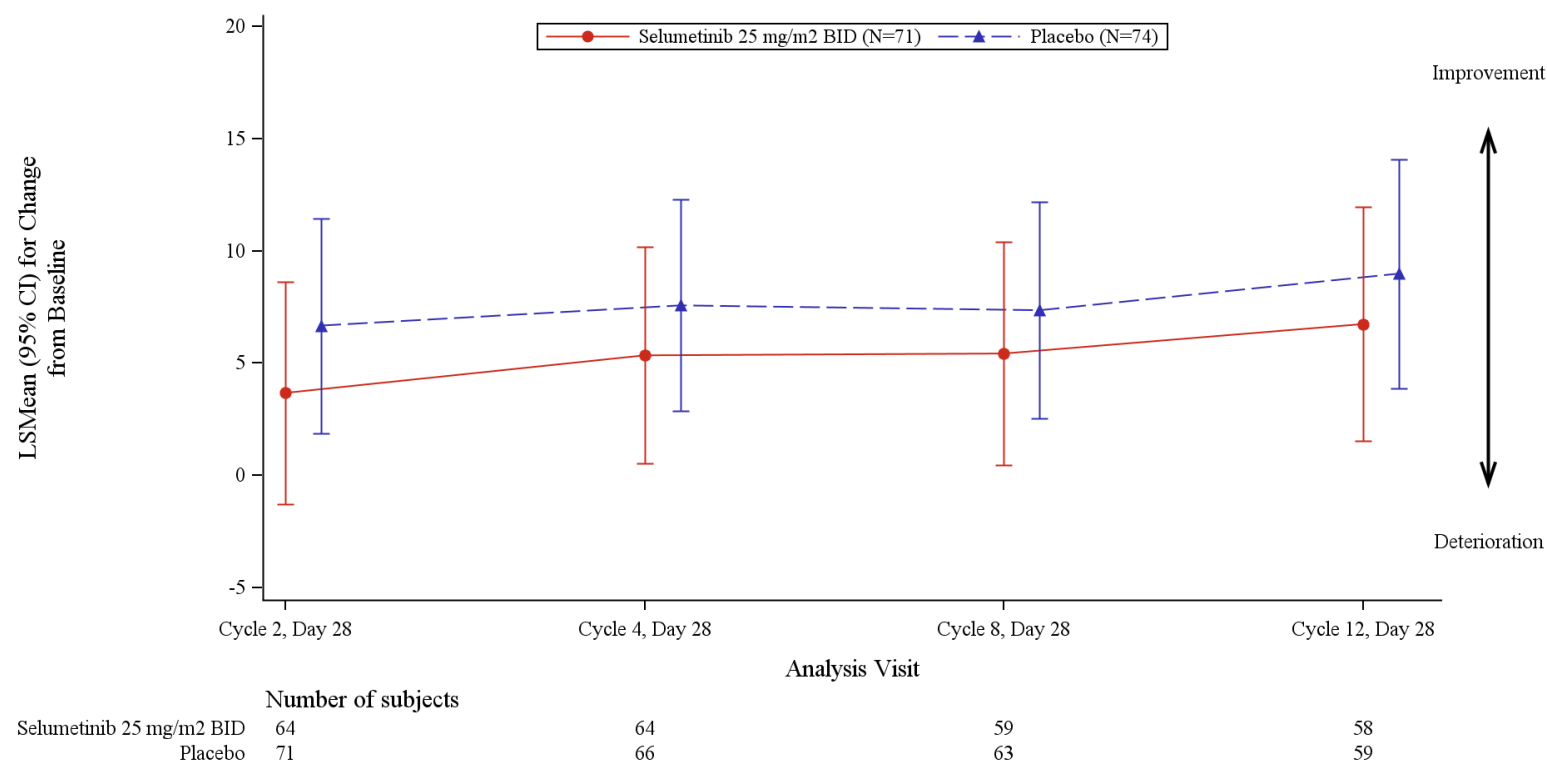
Executed: 11JUL2025 11:30:01

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Figure 14.2.14.5 LS mean change from baseline in PedsQL skin sensations scores over the randomised period (Full analysis set)



Analysis is based on a Mixed Model for Repeated Measures (MMRM) for Change from Baseline adjusted by pain intensity group, treatment group, cycle, baseline score, geographical region, treatment groupcycle, baseline scorecycle. Unstructured covariance matrix is used. LS Means on the treatment groupcycle interaction are plotted. Error bars represent 95% CIs. CI Confidence Interval. LS Least Square. N Number of subjects in treatment group. PedsQL NF1 Paediatric Quality of Life Inventory Neurofibromatosis type 1. Randomised period – first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off. Full analysis set – subjects randomised to study intervention.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\eff368.sas

Executed : 2024-11-12T155620

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.5: Begleitmedikation in der Studie KOMET**Anhang 4-G.5.1: Erlaubte Begleitmedikation in der Studie KOMET**

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
Number of subjects with allowed concomitant medication	71 (100)	69 (93.2)	140 (96.6)
PROPIONIC ACID DERIVATIVES	37 (52.1)	32 (43.2)	69 (47.6)
Ibuprofen	23 (32.4)	20 (27.0)	43 (29.7)
Loxoprofen sodium dihydrate	5 (7.0)	3 (4.1)	8 (5.5)
Ketoprofen	3 (4.2)	2 (2.7)	5 (3.4)
Loxoprofen	1 (1.4)	3 (4.1)	4 (2.8)
Naproxen	4 (5.6)	0	4 (2.8)
Naproxen sodium	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Dexketoprofen	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Loxoprofen sodium	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Dexketoprofen trometamol	1 (1.4)	0	1 (0.7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Flurbiprofen	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
ANILIDES	27 (38.0)	26 (35.1)	53 (36.6)
Paracetamol	24 (33.8)	20 (27.0)	44 (30.3)
Amantadine hydrochloride;caffeine;chlorphenamine maleate;cow bezoar;paracetamol	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Chlorphenamine maleate;dextromethorphan hydrobromide;paracetamol;pseudoephedrine hydrochloride	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Acetylsalicylic acid;caffeine;paracetamol	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Aluminium hydroxide;apronal;caffeine;ibuprofen;paracetamol	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Ascorbic acid;paracetamol	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Ascorbic acid;paracetamol;pheniramine maleate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Caffeine;chlorphenamine maleate;cow bezoar;paracetamol	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Caffeine;paracetamol;promethazine methylene disalicylate;salicylamide	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Chlorphenamine maleate;paracetamol	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Dextromethorphan hydrobromide;paracetamol;pseudoephedrine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Paracetamol;pseudoephedrine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
GABAPENTINOIDS	16 (22.5)	23 (31.1)	39 (26.9)
Pregabalin	10 (14.1)	13 (17.6)	23 (15.9)
Gabapentin	6 (8.5)	7 (9.5)	13 (9.0)
Mirogabalin besilate	0	4 (5.4)	4 (2.8)
ANTIINFECTIVES FOR TREATMENT OF ACNE	30 (42.3)	3 (4.1)	33 (22.8)
Clindamycin	13 (18.3)	1 (1.4)	14 (9.7)
Clindamycin phosphate	10 (14.1)	2 (2.7)	12 (8.3)
Nadifloxacin	3 (4.2)	0	3 (2.1)
Ozenoxacin	3 (4.2)	0	3 (2.1)
Erythromycin	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Clindamycin hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
TETRACYCLINES	29 (40.8)	3 (4.1)	32 (22.1)
Doxycycline	22 (31.0)	3 (4.1)	25 (17.2)
Minocycline	3 (4.2)	0	3 (2.1)
Doxycycline hyclate	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Minocycline hydrochloride	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Lymecycline	1 (1.4)	0	1 (0.7)
VITAMIN D AND ANALOGUES	11 (15.5)	13 (17.6)	24 (16.6)
Colecalciferol	9 (12.7)	5 (6.8)	14 (9.7)
Vitamin d nos	1 (1.4)	8 (10.8)	9 (6.2)
Calcitriol	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	10 (14.1)	13 (17.6)	23 (15.9)
Loratadine	2 (2.8)	4 (5.4)	6 (4.1)
Fexofenadine hydrochloride	3 (4.2)	2 (2.7)	5 (3.4)
Desloratadine	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Bilastine	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Fexofenadine	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Bepotastine besilate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Ebastine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Ketotifen	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Olopatadine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Rupatadine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Rupatadine fumarate	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	18 (25.4)	4 (5.4)	22 (15.2)
Mucopolysaccharide polysulfuric acid ester	3 (4.2)	3 (4.1)	6 (4.1)
Other emollients and protectives	4 (5.6)	0	4 (2.8)
Avena sativa seed;glycerol;paraffin, liquid	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Benzalkonium chloride;chlorhexidine hydrochloride;isopropyl myristate;paraffin, liquid	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Ceramide;cholesterol;stearic acid;vitellaria paradoxa subsp. paradoxa	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Ceramide;palmidrol;vitellaria paradoxa subsp. paradoxa	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Glycerol	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Glycerol;paraffin, liquid;white soft paraffin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Heparinoid	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Paraffin	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
CORTICOSTEROIDS, POTENT (GROUP III)	18 (25.4)	1 (1.4)	19 (13.1)
Betamethasone	5 (7.0)	1 (1.4)	6 (4.1)
Betamethasone butyrate propionate	5 (7.0)	0	5 (3.4)
Betamethasone valerate	3 (4.2)	0	3 (2.1)
Betamethasone dipropionate	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Methylprednisolone aceponate	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Fludroxycortide	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Mometasone	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Prednicarbate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Ulobetasol propionate	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
PYRAZOLONES	7 (9.9)	11 (14.9)	18 (12.4)
Metamizole sodium	4 (5.6)	9 (12.2)	13 (9.0)
Metamizole	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Caffeine;isometheptene mucate;metamizole sodium	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Caffeine;isometheptene;metamizole	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Metamizole sodium monohydrate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
PROTON PUMP INHIBITORS	7 (9.9)	10 (13.5)	17 (11.7)
Pantoprazole	6 (8.5)	5 (6.8)	11 (7.6)
Omeprazole	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Esomeprazole	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Pantoprazole sodium sesquihydrate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Rabeprazole	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Rabeprazole sodium	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
GLUCOCORTICOIDS	8 (11.3)	6 (8.1)	14 (9.7)
Budesonide	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Prednisolone	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Betamethasone	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Prednisone	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Beclometasone dipropionate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Fluticasone propionate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Methylprednisolone	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Methylprednisolone sodium succinate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Prednisolone sodium phosphate	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	3 (4.2)	11 (14.9)	14 (9.7)
Duloxetine hydrochloride	0	4 (5.4)	4 (2.8)
Amitriptyline	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Cannabis sativa	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Duloxetine	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Amitriptyline hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Cannabidiol	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Dronabinol	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Isatis tinctoria leaf;isatis tinctoria root	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
BENZODIAZEPINE DERIVATIVES	7 (9.9)	6 (8.1)	13 (9.0)
Clonazepam	3 (4.2)	3 (4.1)	6 (4.1)
Alprazolam	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Estazolam	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Bromazepam	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Diazepam	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Etizolam	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Lorazepam	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Midazolam	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER ANTIBIOTICS FOR TOPICAL USE	8 (11.3)	5 (6.8)	13 (9.0)
Mupirocin	5 (7.0)	3 (4.1)	8 (5.5)
Fusidic acid	3 (4.2)	0	3 (2.1)
Bacitracin zinc;neomycin sulfate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Bacitracin;neomycin	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Erythromycin	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OPIOIDS IN COMBINATION WITH NON-OPIOID ANALGESICS	8 (11.3)	4 (5.4)	12 (8.3)
Codeine phosphate;paracetamol	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Dexketoprofen trometamol;tramadol hydrochloride	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Paracetamol;tramadol hydrochloride	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Caffeine;chlorphenamine maleate;dihydrocodeine phosphate;guaifenesin;methylephedrine hydrochloride-dl;paracetamol;riboflavin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Caffeine;codeine phosphate hemihydrate;paracetamol	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Caffeine;codeine phosphate;paracetamol	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Codeine;paracetamol	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Papaver somniferum;paracetamol	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Paracetamol;tramadol	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER ANTIEMETICS	5 (7.0)	7 (9.5)	12 (8.3)
Domperidone	1 (1.4)	3 (4.1)	4 (2.8)
Dimenhydrinate	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Cyclizine	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Metopimazine	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Promethazine	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS	5 (7.0)	7 (9.5)	12 (8.3)
Baclofen	1 (1.4)	5 (6.8)	6 (4.1)
Cyclobenzaprine	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Tizanidine	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Cyclobenzaprine hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Diazepam	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Eperisone hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Tolperisone	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
ACETIC ACID DERIVATIVES AND RELATED SUBSTANCES	5 (7.0)	6 (8.1)	11 (7.6)
Diclofenac	1 (1.4)	3 (4.1)	4 (2.8)
Diclofenac sodium	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Ketorolac tromethamine	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Indometacin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Ketorolac	1 (1.4)	0	1 (0.7)
NATURAL OPIUM ALKALOIDS	3 (4.2)	8 (10.8)	11 (7.6)
Morphine	0	3 (4.1)	3 (2.1)
Naloxone hydrochloride;oxycodone hydrochloride	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Oxycodone	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Oxycodone hydrochloride	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Codeine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Hydromorphone	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Morphine sulfate	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OSMOTICALLY ACTING LAXATIVES	6 (8.5)	5 (6.8)	11 (7.6)
Lactulose	0	3 (4.1)	3 (2.1)
Macrogol	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Macrogol 3350	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Macrogol;potassium;sodium bicarbonate;sodium chloride	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Magnesium oxide	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Sodium phosphate dibasic (heptahydrate);sodium phosphate monobasic (monohydrate)	1 (1.4)	0	1 (0.7)
PENICILLINS WITH EXTENDED SPECTRUM	6 (8.5)	5 (6.8)	11 (7.6)
Amoxicillin	4 (5.6)	5 (6.8)	9 (6.2)
Amoxicillin trihydrate	2 (2.8)	0	2 (1.4)
ANTIPROPULSIVES	7 (9.9)	3 (4.1)	10 (6.9)
Loperamide hydrochloride	5 (7.0)	1 (1.4)	6 (4.1)
Loperamide	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.8)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES	7 (9.9)	3 (4.1)	10 (6.9)
Ketoconazole	7 (9.9)	3 (4.1)	10 (6.9)
OTHER ANXIOLYTICS	7 (9.9)	2 (2.7)	9 (6.2)
Escitalopram oxalate	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Paroxetine	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Venlafaxine hydrochloride	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Escitalopram	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Pregabalin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Sertraline	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX DISEASE (GORD)	3 (4.2)	6 (8.1)	9 (6.2)
Rebamipide	2 (2.8)	4 (5.4)	6 (4.1)
Calcium carbonate;sodium alginate;sodium bicarbonate	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Teprenone	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER OPIOIDS	4 (5.6)	5 (6.8)	9 (6.2)
Tramadol	2 (2.8)	4 (5.4)	6 (4.1)
Tapentadol	3 (4.2)	0	3 (2.1)
Tramadol hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
UNSPECIFIED HERBAL AND TRADITIONAL MEDICINE	2 (2.8)	7 (9.5)	9 (6.2)
Bupleurum spp.	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Unspecified herbal and traditional medicine	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Baicalin;buffalo horn;cholic acid;concha margaritifera;gardenia jasminoides fruit;hyodeoxycholic acid;isatis tinctoria root;lonicera japonica flower	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Borneol;canarium album ripe fruit;cicada slough;glycyrrhiza spp. root with rhizome;iris domestica rhizome;mentha canadensis herb;platycodon grandiflorus root;prunus mume smoke treated unripe fruit	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Chlorella spp.	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Crataegus rhipidophylla var. rhipidophylla;passiflora incarnata;valeriana officinalis	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Hippophae rhamnoides fruit oil	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Valeriana officinalis	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Zingiber officinale	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
CORTICOSTEROIDS, WEAK (GROUP I)	8 (11.3)	0	8 (5.5)
Hydrocortisone	6 (8.5)	0	6 (4.1)
Hydrocortisone acetate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Prednisolone valeroacetate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
DRUGS FOR URINARY FREQUENCY AND INCONTINENCE	6 (8.5)	2 (2.7)	8 (5.5)
Mirabegron	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (2.8)
Solifenacin	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Imidafenacin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Oxybutynin	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Tolterodine	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
MUCOLYTICS	3 (4.2)	5 (6.8)	8 (5.5)
Acetylcysteine	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Ambroxol hydrochloride	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Bromhexine hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Carbocisteine	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Eprazinone hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Sodium chloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)
PIPERAZINE DERIVATIVES	5 (7.0)	3 (4.1)	8 (5.5)
Cetirizine	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Cetirizine hydrochloride	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Hydroxyzine hydrochloride	2 (2.8)	0	2 (1.4)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
PROGESTOGENS	5 (7.0)	3 (4.1)	8 (5.5)
Drospirenone	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (2.8)
Desogestrel	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Etonogestrel	0	1 (1.4)	1 (0.7)
AMIDES	2 (2.8)	5 (6.8)	7 (4.8)
Lidocaine	1 (1.4)	3 (4.1)	4 (2.8)
Lidocaine hydrochloride	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Articaine hydrochloride;epinephrine bitartrate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Epinephrine bitartrate;lidocaine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Epinephrine;lidocaine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Ropivacaine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
ANTICHOLINERGICS	4 (5.6)	3 (4.1)	7 (4.8)
Tropicamide	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (2.8)
Phenylephrine hydrochloride;tropicamide	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), PLAIN	2 (2.8)	5 (6.8)	7 (4.8)
Ascorbic acid	2 (2.8)	5 (6.8)	7 (4.8)
BETA BLOCKING AGENTS, SELECTIVE	5 (7.0)	2 (2.7)	7 (4.8)
Bisoprolol	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (2.8)
Bisoprolol fumarate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Metoprolol	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Nebivolol hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)
CORTICOSTEROIDS, MODERATELY POTENT (GROUP II)	5 (7.0)	2 (2.7)	7 (4.8)
Triamcinolone acetonide	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Desonide	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Clobetasone butyrate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Dexamethasone propionate	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
THIRD-GENERATION CEPHALOSPORINS	5 (7.0)	2 (2.7)	7 (4.8)
Cefixime	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Ceftriaxone	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Cefcapene pivoxil hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Cefdinir	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Cefditoren	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Cefditoren pivoxil	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Cefoperazone sodium;sulbactam sodium	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Cefpodoxime proxetil	1 (1.4)	0	1 (0.7)
AGENTS FOR DERMATITIS, EXCLUDING CORTICOSTEROIDS	5 (7.0)	1 (1.4)	6 (4.1)
Pimecrolimus	5 (7.0)	1 (1.4)	6 (4.1)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
COMBINATIONS OF PENICILLINS, INCL. BETA-LACTAMASE INHIBITORS	1 (1.4)	5 (6.8)	6 (4.1)
Amoxicillin;clavulanic acid	1 (1.4)	3 (4.1)	4 (2.8)
Amoxicillin trihydrate;clavulanate potassium	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Amoxicillin;clavulanate potassium	0	1 (1.4)	1 (0.7)
HMG COA REDUCTASE INHIBITORS	4 (5.6)	2 (2.7)	6 (4.1)
Rosuvastatin	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Atorvastatin	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Rosuvastatin calcium	1 (1.4)	0	1 (0.7)
IRON BIVALENT, ORAL PREPARATIONS	4 (5.6)	2 (2.7)	6 (4.1)
Ferrous sulfate	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Iron polysaccharide complex	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Ferrous sodium citrate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Iron	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER AGENTS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	5 (7.0)	1 (1.4)	6 (4.1)
Calendula officinalis;camellia sinensis;handroanthus impetiginosus;hyaluronic acid;malva spp.;plantago spp.;propolis;sisymbrium officinale	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Cineole;menthol;methyl salicylate;thymol	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Dipotassium glycyrrhizate;malva sylvestris;xylitol;zinc oxide	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Lidocaine hydrochloride;matricaria chamomilla flower	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Other agents for local oral treatment	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Rheum spp.;salicylic acid	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Sodium gualenate hydrate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Triester glycerol oxide	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER ANTIDEPRESSANTS	6 (8.5)	0	6 (4.1)
Mirtazapine	4 (5.6)	0	4 (2.8)
Desvenlafaxine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Trazodone	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Venlafaxine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
SELECTIVE BETA-2-ADRENORECEPTOR AGONISTS	4 (5.6)	2 (2.7)	6 (4.1)
Salbutamol	4 (5.6)	2 (2.7)	6 (4.1)
Procaterol hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)
SEROTONIN (5HT3) ANTAGONISTS	3 (4.2)	3 (4.1)	6 (4.1)
Ondansetron	3 (4.2)	2 (2.7)	5 (3.4)
Dolasetron mesilate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Ondansetron hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Palonosetron hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
ANTIDIARRHEAL MICROORGANISMS	3 (4.2)	2 (2.7)	5 (3.4)
Bacillus clausii	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Bacillus coagulans;bifidobacterium nos;lactobacillus acidophilus;lactobacillus casei;vitamin b nos;zinc	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Bifidobacterium lactis	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Enterococcus faecalis	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Lactobacillus acidophilus;zinc oxide	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Lactomin	0	1 (1.4)	1 (0.7)
CORTICOSTEROIDS	3 (4.2)	2 (2.7)	5 (3.4)
Budesonide	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Mometasone	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Mometasone furoate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Tixocortol pivalate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Triamcinolone acetonide	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
CORTICOSTEROIDS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	5 (7.0)	0	5 (3.4)
Dexamethasone	3 (4.2)	0	3 (2.1)
Dexamethasone sodium phosphate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Triamcinolone acetonide	1 (1.4)	0	1 (0.7)
COXIBS	1 (1.4)	4 (5.4)	5 (3.4)
Celecoxib	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Etoricoxib	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Parecoxib sodium	0	1 (1.4)	1 (0.7)
FIRST-GENERATION CEPHALOSPORINS	3 (4.2)	2 (2.7)	5 (3.4)
Cefalexin	3 (4.2)	2 (2.7)	5 (3.4)
ORIPAVINE DERIVATIVES	2 (2.8)	3 (4.1)	5 (3.4)
Buprenorphine	1 (1.4)	3 (4.1)	4 (2.8)
Buprenorphine;naloxone	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER ANTIMIGRAINE PREPARATIONS	2 (2.8)	3 (4.1)	5 (3.4)
Venlafaxine	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Amitriptyline hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Flunarizine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Ginkgo biloba;riboflavin;ubidecarenone	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER OPHTHALMOLOGICALS	4 (5.6)	1 (1.4)	5 (3.4)
Acetylcysteine	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Carmellose sodium	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Chondroitin sulfate sodium;glucose;potassium chloride;sodium chloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Hyaluronate sodium	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Hyaluronate sodium;trehalose	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Paraffin, liquid;white soft paraffin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Retinol palmitate	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, FIXED COMBINATIONS	3 (4.2)	2 (2.7)	5 (3.4)
Ethinylestradiol;levonorgestrel	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Desogestrel;ethinylestradiol	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Estradiol;nomegestrol acetate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
ACE INHIBITORS, PLAIN	4 (5.6)	0	4 (2.8)
Ramipril	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Enalapril maleate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Lisinopril	1 (1.4)	0	1 (0.7)
ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS (ARBs), PLAIN	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.8)
Losartan	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Candesartan	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Valsartan	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS	4 (5.6)	0	4 (2.8)
Metoclopramide	3 (4.2)	0	3 (2.1)
Metoclopramide hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)
ANTIINFLAMMATORY PREPARATIONS, NON-STEROIDS FOR TOPICAL USE	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.8)
Loxoprofen sodium dihydrate	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Diclofenac	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Felbinac	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Ketoprofen	0	1 (1.4)	1 (0.7)
BULK-FORMING LAXATIVES	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.8)
Polycarbophil calcium	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Chondrus crispus	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Plantago ovata	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
CORTICOSTEROIDS AND ANTIINFECTIVES IN COMBINATION	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.8)
Ciprofloxacin hydrochloride;dexamethasone	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Betamethasone;chloramphenicol	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Chloramphenicol;dexamethasone;tetracaine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
CORTICOSTEROIDS, POTENT, COMBINATIONS WITH ANTIBIOTICS	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (2.8)
Betamethasone valerate;gentamicin sulfate	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Betamethasone valerate;fusidic acid	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Fluocinolone acetonide;neomycin	0	1 (1.4)	1 (0.7)
CORTICOSTEROIDS, VERY POTENT (GROUP IV)	4 (5.6)	0	4 (2.8)
Clobetasol propionate	3 (4.2)	0	3 (2.1)
Clobetasol	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
COVID-19 VACCINES	1 (1.4)	3 (4.1)	4 (2.8)
Tozinameran	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Covid-19 vaccine	0	1 (1.4)	1 (0.7)
ETHERS, CHEMICALLY CLOSE TO ANTIHISTAMINES	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (2.8)
Caffeine;metamizole sodium;orphenadrine citrate	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (2.8)
LIVER THERAPY	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.8)
Polyene phosphatidylcholine	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Magnesium isoglycyrrhizinate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.8)
Clostridium butyricum	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.8)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER ANTIALLERGICS	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.8)
Olopatadine hydrochloride	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Epinastine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Ketotifen fumarate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC AGENTS, NON-STEROIDS	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.8)
Rabbit vaccinia extract	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Chondroitin sulfate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Morniflumate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Nimesulide	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS	4 (5.6)	0	4 (2.8)
Phloroglucinol	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Pinaverium bromide	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Simeticone	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
PEROXIDES	4 (5.6)	0	4 (2.8)
Benzoyl peroxide	4 (5.6)	0	4 (2.8)
RETINOIDS FOR TOPICAL USE IN ACNE	4 (5.6)	0	4 (2.8)
Adapalene	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Clindamycin phosphate;tretinoin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Tazarotene	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Tretinoin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
SECOND-GENERATION CEPHALOSPORINS	1 (1.4)	3 (4.1)	4 (2.8)
Cefaclor	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Cefprozil	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Cefuroxime	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Cefuroxime sodium	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
SELECTIVE SEROTONIN (5HT1) AGONISTS	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.8)
Rizatriptan	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Sumatriptan	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Zolmitriptan	1 (1.4)	0	1 (0.7)
SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS	3 (4.2)	1 (1.4)	4 (2.8)
Sertraline	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Citalopram	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Escitalopram	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Escitalopram oxalate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
SULFONAMIDES, PLAIN	2 (2.8)	2 (2.7)	4 (2.8)
Furosemide	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Acetazolamide	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Indapamide	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
THYROID HORMONES	1 (1.4)	3 (4.1)	4 (2.8)
Levothyroxine	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Levothyroxine sodium	0	1 (1.4)	1 (0.7)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH CORTICOSTEROIDS OR OTHER DRUGS, EXCL. ANTICHOLINERGICS	0	3 (4.1)	3 (2.1)
Budesonide;formoterol fumarate	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Beclometasone;formoterol	0	1 (1.4)	1 (0.7)
ANTISEPTICS	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Dequalinium chloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Hexamidine	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Hydroxyquinoline	1 (1.4)	0	1 (0.7)
ANTIVIRALS	0	3 (4.1)	3 (2.1)
Aciclovir	0	3 (4.1)	3 (2.1)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
BELLADONNA ALKALOIDS, SEMISYNTHETIC, QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Hyoscine butylbromide	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
BENZODIAZEPINE RELATED DRUGS	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Zolpidem tartrate	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
BIOFLAVONOIDS	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Diosmin	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
CENTRALLY ACTING SYMPATHOMIMETICS	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Lisdexamfetamine mesilate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Methylphenidate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Phenethylamine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
COMBINATIONS OF SULFONAMIDES AND TRIMETHOPRIM, INCL. DERIVATIVES	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Sulfamethoxazole;trimethoprim	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
ELECTROLYTE SOLUTIONS	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Sodium chloride	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Potassium chloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
ENEMAS	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Glycerol	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Sodium lauryl sulfoacetate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Sodium phosphate dibasic;sodium phosphate monobasic	1 (1.4)	0	1 (0.7)
EXPECTORANTS	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Guaifenesin	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
FAT/CARBOHYDRATES/PROTEINS/MINERALS/VITAMINS, COMBINATIONS	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Carbohydrates nos;fats nos;minerals nos;proteins nos;vitamins nos	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Casein;herbal oil nos;maltodextrin;minerals nos;trace elements nos;vitamins nos	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
FLUOROQUINOLONES	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Levofloxacin	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Levofloxacin hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Norfloxacin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
H2-RECEPTOR ANTAGONISTS	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Famotidine	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
HERBAL DIAPHORETICS AND OTHER HERBAL COUGH AND COLD REMEDIES	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Angelica dahurica root;bupleurum spp. root;corydalis bungeana herb;mentha canadensis herb;nepeta tenuifolia spike;perilla frutescens leaf;phragmites australis subsp. australis rhizome; platycodon grandiflorus root;prunus spp. seed;pueraria montana var. lobata root;saposhnikovia divaricata root	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Arctium lappa fruit;forsythia suspensa fruit;glycine max fermented seed;glycyrrhiza spp. root with rhizome;lonicera japonica flower bud;lophatherum gracile leaf with stem;mentha canadensis herb; nepetatenuifolia herb;platycodon grandiflorus root	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Bupleurum chinense root;forsythia suspensa fruit;glycyrrhiza uralensis root;isatis tinctoria root;patrinia scabiosifolia;phragmites australis subsp. australis rhizome;reynoutria japonica root; verben officinalis	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
IMIDAZOLE DERIVATIVES	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Clotrimazole	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Cow bezoar;metronidazole	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Metronidazole	1 (1.4)	0	1 (0.7)
LINCOSAMIDES	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Clindamycin	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Clindamycin phosphate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
MAGNESIUM	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Magnesium	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Magnesium citrate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Magnesium glycinate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Magnesium oxide	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
MELATONIN RECEPTOR AGONISTS	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Melatonin	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
NITROFURAN DERIVATIVES	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Nitrofurantoin	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
OPIUM ALKALOIDS AND DERIVATIVES	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Chlorphenamine maleate;dihydrocodeine phosphate;methylephedrine hydrochloride-dl	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Codeine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Dextromethorphan hydrobromide	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER ANTI-ACNE PREPARATIONS FOR TOPICAL USE	3 (4.2)	0	3 (2.1)
Chlorhexidine	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Lauric acid;salicylic acid;zinc acetate	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER ANTIFUNGALS FOR TOPICAL USE	3 (4.2)	0	3 (2.1)
Amorolfine hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Ciclopirox olamine;hydroxypropyl chitosan	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Selenium sulfide	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER ANTIPRURITICS	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Calamine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Doxepin	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Urea-cresol-sulfonate sodium	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER DERMATOLOGICALS	3 (4.2)	0	3 (2.1)
Ivermectin	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Other dermatologicals	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Mecobalamin	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Gabapentin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
PHENYLPIPERIDINE DERIVATIVES	0	3 (4.1)	3 (2.1)
Fentanyl	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Fentanyl citrate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Pethidine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
PLATELET AGGREGATION INHIBITORS EXCL. HEPARIN	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Acetylsalicylic acid	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
POTASSIUM	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Potassium chloride	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
PROPULSIVES	2 (2.8)	1 (1.4)	3 (2.1)
Cinitapride tartrate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Domperidone	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Metoclopramide	1 (1.4)	0	1 (0.7)
SALICYLIC ACID AND DERIVATIVES	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Acetylsalicylic acid	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Acetylsalicylic acid;ascorbic acid	1 (1.4)	0	1 (0.7)
SOFT PARAFFIN AND FAT PRODUCTS	3 (4.2)	0	3 (2.1)
Light liquid paraffin;white soft paraffin	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Petrolatum	1 (1.4)	0	1 (0.7)
SOLUTIONS AFFECTING THE ELECTROLYTE BALANCE	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Calcium chloride;potassium chloride;sodium chloride;sodium lactate	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Glucose;sodium chloride	0	2 (2.7)	2 (1.4)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
VITAMIN B-COMPLEX, PLAIN	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Vitamin b complex	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
3-OXOANDROSTEN (4) DERIVATIVES	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Testosterone	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Testosterone cypionate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
ALPHA-ADRENORECEPTOR ANTAGONISTS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Prazosin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Tamsulosin	0	1 (1.4)	1 (0.7)
AMINOALKYL ETHERS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Clemastine fumarate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Diphenhydramine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
ANTIBIOTICS	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Tobramycin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Tyrothricin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
ANTIINFECTIVES AND ANTISEPTICS FOR LOCAL ORAL TREATMENT	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Boric acid	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Metronidazole	1 (1.4)	0	1 (0.7)
BETA BLOCKING AGENTS	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Brimonidine tartrate;timolol maleate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Latanoprost;timolol maleate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
BETA-LACTAMASE INHIBITORS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Clavulanic acid	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
BILE ACIDS AND DERIVATIVES	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Ursodeoxycholic acid	2 (2.8)	0	2 (1.4)
CAPSAICIN AND SIMILAR AGENTS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Capsaicin	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
CARBAMIC ACID ESTERS	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Caffeine;carisoprodol;diclofenac sodium;paracetamol	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Methocarbamol	0	1 (1.4)	1 (0.7)
COMBINATIONS OF VITAMINS	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Ascorbic acid;vitamin d nos	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Colecalciferol;menaquinone-7	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
DIAZEPINES, OXAZEPINES, THIAZEPINES AND OXEPINES	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Olanzapine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Quetiapine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Quetiapine fumarate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
DIHYDROPYRIDINE DERIVATIVES	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Amlodipine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Nifedipine	0	1 (1.4)	1 (0.7)
DIPHENYLPROPYLAMINE DERIVATIVES	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Methadone	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
DIRECT FACTOR XA INHIBITORS	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Rivaroxaban	0	2 (2.7)	2 (1.4)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
FIBRATES	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Fenofibrate	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
GLYCOPEPTIDE ANTIBACTERIALS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Vancomycin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Vancomycin hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
HERBAL COUGH AND COLD REMEDIES, OTHER	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Anemarrhena asphodeloides rhizome;calcium sulfate dihydrate;isatis tinctoria leaf;prunus spp. seed;rehmannia glutinosa root tuber;scrophularia ningpoensis root;trollius chinensis flower	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Angelica dahurica root;areca catechu fruit peel;atractylodes macrocephala rhizome;citrus x aurantium fruit peel;glycyrrhiza spp. root with rhizome;magnolia officinalis bark;perilla frutescens leaf;pinellia ternata tuber;platycodon grandiflorus root;pogostemon cablin herb;poria cocos sclerotium;zingiber officinale rhizome;ziziphus jujuba fruit	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
HERBAL EXPECTORANTS AND EMOLLIENTS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Adenophora spp. root;citrus maxima peel;fritillaria cirrhosa bulb;glycyrrhiza uralensis root;honey;menthol;pinellia ternata rhizome;platycodon grandiflorus root;polygala spp. root; poria cocos sclerotium;prunus armeniaca seed;raphiolepis bibas leaf;schisandra chinensis fruit;trichosanthes spp. seed;tussilago farfara flower bud;zingiber officinale fresh rhizome	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Aster tataricus root with rhizome;citrus x aurantium epicarp;fritillaria spp. bulb;mentha canadensis herb;pinellia ternata rhizome;platycodon grandiflorus root;polygala spp. root;prunus spp. seed; raphiolepis bibas leaf;tussilago farfara flower bud	1 (1.4)	0	1 (0.7)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, FAST-ACTING	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Insulin	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Insulin glulisine	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
INTRAUTERINE CONTRACEPTIVES	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Levonorgestrel	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
LOCAL ANESTHETICS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Oxybuprocaine	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
MACROLIDES	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Azithromycin	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Roxithromycin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
NATURAL AND SEMISYNTHETIC ESTROGENS, PLAIN	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Ethinylestradiol	0	2 (2.7)	2 (1.4)
NUCLEOSIDES AND NUCLEOTIDES EXCL. REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Famciclovir	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Valaciclovir	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER ANTIBACTERIALS	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Fosfomycin trometamol	2 (2.8)	0	2 (1.4)
OTHER ANTIEPILEPTICS	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Lamotrigine	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Levetiracetam	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER ANTIPSYCHOTICS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Risperidone	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Valproate semisodium	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER CARDIAC PREPARATIONS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Ivabradine	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Ubidecarenone	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER CHEMOTHERAPEUTICS	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Metronidazole	2 (2.8)	0	2 (1.4)
OTHER DRUGS FOR CONSTIPATION	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Cannabis sativa fruit;citrus x aurantium unripe fruit;magnolia officinalis bark;prunus spp. seed;rheum spp. root with stem	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Prucalopride	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER GENERAL ANESTHETICS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Ketamine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Propofol	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER IMMUNOSTIMULANTS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Ascorbic acid;saccharomyces cerevisiae;zinc oxide	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Glutathione	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER INTESTINAL ADSORBENTS	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Montmorillonite	2 (2.8)	0	2 (1.4)
OTHER MINERAL PRODUCTS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Boron	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Other mineral products	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER MINERAL SUPPLEMENTS	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Magnesium carbonate;magnesium chloride;zinc oxide	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Magnesium;zinc	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER THROAT PREPARATIONS	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Tranexamic acid	0	2 (2.7)	2 (1.4)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
PHENOTHIAZINES WITH ALIPHATIC SIDE-CHAIN	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Chlorpromazine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Levomepromazine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
PROGESTOGENS AND ESTROGENS, SEQUENTIAL PREPARATIONS	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Dienogest;estradiol valerate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Ethinylestradiol;gestodene	0	1 (1.4)	1 (0.7)
PROSTAGLANDIN ANALOGUES	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Latanoprost	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Tafluprost	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
SOLUTIONS FOR PARENTERAL NUTRITION	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Alanine;arginine;aspartic acid;calcium chloride;glucose;glutamic acid;glycine;glycine max seed oil;histidine;isoleucine;leucine;lysine hydrochloride;magnesium sulfate;methionine;phenylalanine;potassium chloride;proline;serine;sodium acetate;sodium glycerophosphate;threonine;tryptophan;tyrosine;valine	0	2 (2.7)	2 (1.4)
SUBSTITUTED ALKYLAMINES	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Caffeine;chlorphenamine maleate;hyoscine hydrobromide	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Dexchlorpheniramine maleate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
SYMPATHOMIMETICS, PLAIN	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Oxymetazoline hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Tramazoline	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
SYNTHETIC ANTICHOLINERGICS, QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Otilonium bromide	2 (2.8)	0	2 (1.4)
THIAZIDES, PLAIN	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Hydrochlorothiazide	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
VITAMIN B12 (CYANOCOBALAMIN AND ANALOGUES)	0	2 (2.7)	2 (1.4)
Mecobalamin	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Vitamin b12 nos	0	1 (1.4)	1 (0.7)
ZINC	2 (2.8)	0	2 (1.4)
Zinc	2 (2.8)	0	2 (1.4)
ACE INHIBITORS AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Enalapril maleate;lercanidipine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
ADRENERGIC AND DOPAMINERGIC AGENTS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Ephedrine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Norepinephrine bitartrate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
ADRENERGICS IN COMBINATION WITH ANTICHOLINERGICS INCL. TRIPLE COMBINATIONS WITH CORTICOSTEROIDS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Glycopyrronium bromide;indacaterol acetate;mometasone furoate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
AMINO ACIDS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Tranexamic acid	0	1 (1.4)	1 (0.7)
AMINO ACIDS AND DERIVATIVES	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Ademetionine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKERS (ARBS) AND CALCIUM CHANNEL BLOCKERS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Amlodipine besilate;irbesartan	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
ANTACIDS WITH SODIUM BICARBONATE	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Sodium alginate;sodium bicarbonate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
ANTIALLERGIC AGENTS, EXCL. CORTICOSTEROIDS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Chlorphenamine maleate;cromoglicate sodium;naphazoline hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)
ANTICHOLINESTERASES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Neostigmine metilsulfate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
ANTIHEMORRHAGICS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Aconitum kusnezoffii root;herbal nos	0	1 (1.4)	1 (0.7)
ANTIINFECTIVES	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Gramicidin;polymyxin b sulfate	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
ASCORBIC ACID (VITAMIN C), COMBINATIONS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Ascorbic acid;echinacea spp.	0	1 (1.4)	1 (0.7)
AZASPIRODECANEDIONE DERIVATIVES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Buspirone	0	1 (1.4)	1 (0.7)
BETA-LACTAMASE RESISTANT PENICILLINS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Oxacillin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
BISPHOSPHONATES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Alendronate sodium	0	1 (1.4)	1 (0.7)
BLOOD SUBSTITUTES AND PLASMA PROTEIN FRACTIONS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Albumin human	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE (CGRP) ANTAGONISTS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Erenumab	0	1 (1.4)	1 (0.7)
CALCIUM	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Calcium	0	1 (1.4)	1 (0.7)
CARBAMIDE PRODUCTS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Urea	1 (1.4)	0	1 (0.7)
CARBAPENEMS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Meropenem	1 (1.4)	0	1 (0.7)
COMBINATIONS AND COMPLEXES OF ALUMINIUM, CALCIUM AND MAGNESIUM COMPOUNDS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Magaldrate	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
COMBINATIONS OF ORAL BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Empagliflozin;metformin hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
CONTACT LAXATIVES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Bisacodyl	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Senna spp.	0	1 (1.4)	1 (0.7)
CORTICOSTEROIDS, PLAIN	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Hyaluronate sodium;hydrocortisone sodium phosphate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
CORTICOSTEROIDS, WEAK, COMBINATIONS WITH ANTIBIOTICS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Methylprednisolone;neomycin sulfate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
DRUGS USED IN ERECTILE DYSFUNCTION	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Sildenafil	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
ENZYME PREPARATIONS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Bile salts;hemicellulase;pancreatin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Pancreatin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
ENZYMES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Bromelains	0	1 (1.4)	1 (0.7)
FATTY ACID DERIVATIVES	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Valproate sodium	1 (1.4)	0	1 (0.7)
FENAMATES	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Mefenamic acid	1 (1.4)	0	1 (0.7)
HALOGENATED HYDROCARBONS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Sevoflurane	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
HEPARIN GROUP	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Enoxaparin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
HEPARINS OR HEPARINOIDS FOR TOPICAL USE	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Heparin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
HERBAL ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC REMEDIES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Corydalis bungeana herb;isatis tinctoria root;scutellaria baicalensis root;taraxacum mongolicum herb	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
HERBAL ANTIVIRALS FOR SYSTEMIC USE	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Calcium sulfate dihydrate;dryopteris crassirhizoma rhizome;ephedra spp. herb;forsythia suspensa;glycyrrhiza spp. root with rhizome;houlttuynia cordata herb;isatis tinctoria root; lonicera japonica flower;menthol;pogostemon cablin herb;prunus spp. seed;rheum spp. root with rhizome;rhodiola crenulata root with rhizome	0	1 (1.4)	1 (0.7)
HERBAL CARMINATIVES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Angelica archangelica root;carum carvi fruit;chelidonium majus herb;glycyrrhiza glabra root;iberis amara;matricaria chamomilla flower;melissa officinalis leaf;mentha x piperita leaf; silybum marianum fruit	0	1 (1.4)	1 (0.7)
HERBAL EMOLLIENTS AND PROTECTIVES CONTAINING MUCILAGE	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Aloe vera	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
HERBAL HEALING OF FRACTURED BONES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Angelica sinensis root;dioscorea oppositifolia rhizome;dipsacus asper root;drynaria roosii rhizome;epimedium spp. leaf;eucommia ulmoides stem bark;gynochthodes officinalis root; rehmannia glutinosa processed root tuber;reynoutria multiflora root tuber;tortoise carapace and plastron	0	1 (1.4)	1 (0.7)
HERBAL PREPARATIONS FOR TREATMENT OF WOUNDS AND ULCERS, OTHER	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Arnica montana	1 (1.4)	0	1 (0.7)
HERBAL THROAT PREPARATIONS (TONSILLITIS)	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Citrullus lanatus fruit;mirabilite	1 (1.4)	0	1 (0.7)
HERBAL URINARY ANTISEPTICS AND ANTIINFECTIVES	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Ascorbic acid;vacccinium macrocarpon	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
INFLUENZA VACCINES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Influenza vaccine	0	1 (1.4)	1 (0.7)
INSULINS AND ANALOGUES FOR INJECTION, LONG-ACTING	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Insulin detemir	1 (1.4)	0	1 (0.7)
IRON TRIVALENT, ORAL PREPARATIONS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Ferric hydroxide polymaltose complex	0	1 (1.4)	1 (0.7)
IRON, PARENTERAL PREPARATIONS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Ferric carboxymaltose	1 (1.4)	0	1 (0.7)
LEUKOTRIENE RECEPTOR ANTAGONISTS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Pranlukast	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
MEDICAL GASES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Oxygen	0	1 (1.4)	1 (0.7)
MULTIVITAMINS, PLAIN	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Vitamins nos	0	1 (1.4)	1 (0.7)
NUCLEOSIDE AND NUCLEOTIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITORS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Entecavir	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OPIOID ANESTHETICS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Remifentanil hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Sufentanil citrate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OPIUM DERIVATIVES AND EXPECTORANTS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Camphor;glycyrrhiza spp. root with rhizome;illicium verum oil;papaver somniferum latex;sodium benzoate	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER AGENTS FOR TREATMENT OF HEMORRHOIDS AND ANAL FISSURES FOR TOPICAL USE	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Hyaluronate sodium	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Celecoxib	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER ANTIPSORIATICS FOR TOPICAL USE	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Calcipotriol	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER ANTISEPTICS AND DISINFECTANTS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Benzyl alcohol	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER ANTIVIRALS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Umifenovir hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER BLOOD PRODUCTS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Red blood cells	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER CARDIAC STIMULANTS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Atropine sulfate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER CICATRIZANTS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Tranilast	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER COLD PREPARATIONS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Other cold preparations	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER COUGH SUPPRESSANTS AND EXPECTORANTS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Fritillaria thunbergii bulb;glycyrrhiza spp.;platycodon grandiflorus root;polygala spp. root;poria cocos sclerotium;prunus serotina bark;rhapiolepis bibas leaf;schisandra spp. fruit; trichosanthes spp. seed;ulmus rubra bark	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER DRUGS FOR ACID RELATED DISORDERS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Potassium citrate;sodium citrate	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER HYPNOTICS AND SEDATIVES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Doxylamine succinate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER PLAIN VITAMIN PREPARATIONS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Pyridoxine hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER QUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Cisatracurium	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER SYSTEMIC HEMOSTATICS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Haemocoagulase	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OXICAMS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Piroxicam	1 (1.4)	0	1 (0.7)
PAPAVERINE AND DERIVATIVES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Drotaverine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
PARAMAGNETIC CONTRAST MEDIA	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Gadopentetic acid	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
PARASYMPATHOMIMETICS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Calcium chloride dihydrate;neostigmine metilsulfate;potassium aspartate;sodium bicarbonate;sodium chloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
PERTUSSIS VACCINES	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Diphtheria vaccine toxoid;pertussis vaccine acellular 5-component;tetanus vaccine toxoid	1 (1.4)	0	1 (0.7)
PHENOTHIAZINE DERIVATIVES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Mequitazine	0	1 (1.4)	1 (0.7)
PREGNADIEN DERIVATIVES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Gestodene	0	1 (1.4)	1 (0.7)
PREPARATIONS WITH NO EFFECT ON URIC ACID METABOLISM	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Colchicine	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
PREPARATIONS WITH SALICYLIC ACID DERIVATIVES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Camphor;capsicum spp. extract;methyl salicylate	0	1 (1.4)	1 (0.7)
PROTEASE INHIBITORS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Nirmatrelvir;ritonavir	0	1 (1.4)	1 (0.7)
RESPIRATORY SYSTEM	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Aconitum napellus;arnica montana;atropa bella-donna;bryonia alba;cinchona pubescens;drosera rotundifolia;eucalyptus globulus;eupatorium perfoliatum;gelsemium sempervirens;polygala senega	1 (1.4)	0	1 (0.7)
RETINOIDS FOR TREATMENT OF ACNE	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Isotretinoin	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
SALICYLIC ACID PREPARATIONS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Glycerol;hyaluronate sodium;lactic acid;oryza sativa starch;salicylic acid;urea;vitellaria paradoxa subsp. paradoxa oil	1 (1.4)	0	1 (0.7)
SILICONE PRODUCTS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Dimeticone	1 (1.4)	0	1 (0.7)
STREPTOGRAMINS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Pristinamycin	1 (1.4)	0	1 (0.7)
SUBSTITUTED ETHYLENE DIAMINES	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Chloropyramine	1 (1.4)	0	1 (0.7)
SULFONAMIDES	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Chlorphenamine maleate;chondroitin sulfate sodium;sodium gualenate hydrate;sulfamethoxazole	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
SYMPATHOMIMETICS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Pseudoephedrine hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
SYMPATHOMIMETICS, COMBINATIONS EXCL. CORTICOSTEROIDS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Dexpanthenol;xylometazoline hydrochloride	0	1 (1.4)	1 (0.7)
TRIAZOLE AND TETRAZOLE DERIVATIVES	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Fluconazole	1 (1.4)	0	1 (0.7)
VITAMIN A, PLAIN	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Retinol	0	1 (1.4)	1 (0.7)
VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Vitamin k and other hemostatics	0	1 (1.4)	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.2 Allowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
VITAMINS WITH MINERALS	0	1 (1.4)	1 (0.7)
Vitamins with minerals	0	1 (1.4)	1 (0.7)
VITAMINS, OTHER COMBINATIONS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Cystine;pyridoxine hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm201.sas

Executed : 2024-11-12T151237

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Anhang 4-G.5.2: Nicht erlaubte Begleitmedikation in der Studie KOMET

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.4 Disallowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
Number of subjects with disallowed concomitant medication	6 (8.5)	4 (5.4)	10 (6.9)
PROTON PUMP INHIBITORS	2 (2.8)	3 (4.1)	5 (3.4)
Omeprazole	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)
Esomeprazole	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Omeprazole sodium	0	1 (1.4)	1 (0.7)
OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
Cannabidiol	1 (1.4)	1 (1.4)	2 (1.4)
IMIDAZOLE DERIVATIVES	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Metronidazole	1 (1.4)	0	1 (0.7)
OTHER ANXIOLYTICS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Fluoxetine	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy,

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm203.sas

Executed : 2024-11-12T151250

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Study Code: D134BC00001 Phase III

PSC_U Data Cut-Off 2024-08-05

Table 14.1.6.4 Disallowed concomitant medications during the randomised period (Full analysis set)

ATC classification Generic term	Number (%) of subjects		
	Selumetinib 25 mg/m2 BID (N=71)	Placebo (N=74)	Total (N=145)
OTHER CENTRALLY ACTING AGENTS	1 (1.4)	0	1 (0.7)
Clonixin lysinate;cyclobenzaprine hydrochloride	1 (1.4)	0	1 (0.7)

A subject can have one or more generic terms reported under a given ATC text. Concomitant medication during the randomised period is any medication started before or after first dose of study intervention that is taken during the randomised safety period. Table is sorted by most frequent ATC classification followed by generic drug name. WHODrug Global World Health Organization Global Drug Dictionary B3-format Sep 2023. ATC Anatomical Therapeutic Chemical. N Number of subjects in treatment group. Full analysis set - subjects randomised to study intervention. Randomised safety period - first dose date until earliest of; last dose of Cycle 12, crossover, 30 days after discontinuation, day prior to start of subsequent therapy, or data cut-off.

Program: S:\AZ\Selumetinib\KOMET\PSC_U\Prog\Output\cm203.sas

Executed : 2024-11-12T151250