Dokumentvorlage, Version vom 18.11.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Selumetinib (Koselugo®)

Alexion Pharma Germany GmbH

Modul 4 C

Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren bei Neurofibromatose Typ 1

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 04.02.2026

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **4**
Abbildungsverzeichnis **7**
Abkürzungsverzeichnis **8**
4 Modul 4 – allgemeine Informationen **14**
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 16
4.2 Methodik 55
4.2.1 Fragestellung 55
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung 58
4.2.3 Informationsbeschaffung 60
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 60
4.2.3.2 Bibliografische Recherche 61
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 62
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss 64
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien 65
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise 66
4.2.5 Informationssynthese und -analyse 67
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien 67
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 68
4.2.5.3 Metaanalysen 75
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen 77
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren 78
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche 79
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen 82
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 83
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 83
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche 85
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 87
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 88
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 89
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 90
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 90
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 93
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 93
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT 94
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 100

4.3.2 Weitere Unterlagen 102
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 102
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 102
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 103
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 103
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 104
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 106
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 106
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 107
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 107
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 108
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 109
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 110
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 111
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 111
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 111
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche 114
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 116
4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 117
4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 118
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 119
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 119
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 132
4.3.2.3.3.1 Endpunktkategorie: Mortalität – weitere Untersuchungen 133
4.3.2.3.3.1 Endpunktkategorie: Sicherheit – weitere Untersuchungen 135
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 141
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 142
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 142
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 143
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 179
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 180
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 180
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 180
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 181
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 181
4.6 Referenzliste 182
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Recherche 189

Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken 201
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)..... 204
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken)..... 206
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 219
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 241

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene** – Mortalität und Sicherheit aus der Studie **SPRINKLE** ... 23

Tabelle 4-2: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene** – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **SPRINT** ... 24

Tabelle 4-3: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene** – Mortalität, Morbidität und Sicherheit aus der Studie **KOMET** ... 31

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 58

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren Untersuchungen (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) ... 59

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie **SPRINKLE** ... 70

Tabelle 4-7: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation der Studie **SPRINKLE** ... 71

Tabelle 4-8: Eingeschlossene Endpunkte für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier ... 75

Tabelle 4-9: Subgruppen sowie Subgruppenkategorien in der Studie **SPRINKLE** ... 79

Tabelle 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 84

Tabelle 4-12: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 87

Tabelle 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 88

Tabelle 4-14: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 89

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 92

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 93

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 94

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> ... 98

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 99
Tabelle 4-23: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 101
Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> 101
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 103
Tabelle 4-26: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 104
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 104
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 105
Tabelle 4-29: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 105
Tabelle 4-30: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 108
Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 109
Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 109
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 109
Tabelle 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112
Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 113
Tabelle 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 117
Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 121
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-41: Analyse-Set der Studie **SPRINKLE** 123
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 124

Tabelle 4-43: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-44: Expositionsdauer in der Studie **SPRINKLE** 127
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen 132
Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen 133
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen 134
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen 135
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen 137
Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE differenziert nach Schweregrad“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen 138
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen 138
Tabelle 4-52: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene** – Mortalität und Sicherheit aus der Studie **SPRINKLE** 148
Tabelle 4-53: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene** – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **SPRINT** 149
Tabelle 4-54: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene** – Mortalität, Morbidität und Sicherheit aus der Studie **KOMET** 156
Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 179
Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **SPRINKLE** 220
Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **SPRINKLE** 242

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Abbildung 4-3: Patientenfluss zur Studie **SPRINKLE** – DCO1 240

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWT	6-Minuten Gehtest (engl. 6-Minute Walking Test)
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. Adverse Events of Special Interest)
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARR	Absolute Risikoreduktion (engl. Absolute Risk Reduction)
ATP	Adenosintriphosphat
AUC	Fläche unter der Kurve der Wirkstoffkonzentration im Plasma (engl. Area Under the Curve)
Bayley-III	Bayley Scales of Infant and Toddler Development Screening Test, Third Edition
Beery VMI	Beery-Buktenica Test zur Entwicklung der visuomotorischen Integration (engl. Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration)
Bewertungsumfang	Bewertungsumfang sind gemäß Artikel 2 Nummer 9 der Verordnung (EU) 2021/2282 die von den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union gemeinsam in Auftrag gegebenen Parameter für eine gemeinsame klinische Bewertung in Bezug auf Patientenpopulation, Intervention, Komparatoren und gesundheitsbezogene Endpunkte, die im Verfahren nach Artikel 8 Absatz 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 festgelegt werden.
BID	Zweimal täglich
BOR	Bestes objektives Ansprechen (engl. Best Objective Response)
BSC	Best-Supportive-Care
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CL/F	Apparente Gesamtclearance (engl. Apparent Total Clearance of the Drug from Plasma
C_{max}	Maximale Plasmakonzentration (engl. Maximum Concentration)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSP	Klinische Studienprotokoll (engl. Clinical Study Protocol)
CSR	Klinischer Studienbericht (engl. Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events

Abkürzung	Bedeutung
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom
DAS-II	Differential Ability Scales, Second Edition
DCO	Datenschnitt (engl. Data Cut-off)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response)
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
DVQ	Disfunctional Voiding Questionnaire
ECHO	Echokardiogramm
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (engl. European Medicines Agency)
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
ERK	Extrazelluläre signalregulierte Kinase (engl. Extracellular-signal Regulated Kinase)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EU-Dossier	Europäisches Dossier sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.
FDA	Food and Drug Administration
$FEV_{0.75}$	Forced Expiratory Volume in 0.75 Seconds
FEV_1	Einsekundenkapazität (engl. Forced Expiratory Volume in One Second)
FLACC	Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Scale
FPS-R	Faces Pain Scale-Revised
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice

Abkürzung	Bedeutung
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GIC	Global Impression of Change
GIC-pNF	Global Impression of Change for PN-related Pain
GIS-pNF	Global Impression of Severity for PN-related Pain
HOTV	Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V
HR	Hazard Ratio
ICR	Independent Centralized Review
IOD	Intraokularer Druck
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to Treat
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
logMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
LS-Mean	Least Squares-Mean
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (engl. Mitogen-activated Protein Kinase)
Max	Maximum
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase)
MID	Minimal wichtiger Unterschied (engl. Minimal Important Difference)
Min	Minimum
MMRM	Mixed Effect Model Repeat Measurement
MMT	Manueller Muskeltest

Abkürzung	Bedeutung
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht
NCI	National Cancer Institute
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NRS-11	Numerische Rating-Skala (engl. Numerical Rating Scale)
ORR	Objektive Ansprechrate (engl. Objective Response Rate)
PAINS-pNF	PAin INtensity Scale for Plexiform Neurofibroma
PBMC	Periphere mononukleäre Blutzellen (engl. Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PD	Krankheitsprogression (engl. Progressive Disease)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PFS	Progressionsfreies Überleben (engl. Progression-free Survival)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PII	Schmerzbeeinträchtigungsindex (engl. Pain Interference Index)
PII-pNF	Pain Interference Index for Plexiform Neurofibroma
PK	Pharmakokinetik
PlexiQoL	Plexiform Neurofibroma Quality of Life
PN	Plexiformes Neurofibrom
PopPK	Populationspharmakokinetik
PROMIS	Patient-Reported Outcomes Measurement Information System
PT	Bevorzugter Begriff (engl. Preferred Term)
QTcB	QT-Intervall, korrigiert nach Bazett
QTcF	QT-Intervall, korrigiert nach Fridericia
R_{20}	Atemwegswiderstand 20 Hertz
Rac	Relative Accumulation Ratio
Ras	Rat Sarcoma
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomized Controlled Trial)

Abkürzung	Bedeutung
REiNS	Bewertung von Therapieansprechen bei Neurofibromatose und Schwannomatose (engl. Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis)
ROM	Bewegungsfreiheit (engl. Range of Motion)
RR	Relatives Risiko
s	Standardabweichung
SAP	Statistischer Analyseplan (engl. Statistical Analysis Plan)
SE	Standardfehler (engl. Standard Error)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfragen (engl. Standardised MedDRA Queries)
SOC	Systemorganklasse (engl. System Organ Class)
SRC	Safety Review Committee
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
t½λz	Eliminationshalbwertszeit
TEAE	Unter der Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (engl. Treatment Emergent Adverse Events)
t_{last}	Zeit bis zur letzten messbaren Konzentration (engl. Time to Last Measureable Concentration)
t_{max}	Zeit bis zur maximalen Konzentration (engl. Time to Maximum Concentration)
TREND	Transparente Berichterstattung von Studien mit nicht-randomisiertem Design (engl. Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design)
TTP	Zeit bis zur Progression (engl. Time to Progression)
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (engl. Time to Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obere Normgrenze (engl. Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (engl. United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Abkürzung	Bedeutung
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
Vss/F	apparentes Verteilungsvolumen im Steady State nach nicht-intravenöser Gabe (engl. Apparent Volume of Distribution at Steady State After Non-Intravenous Administration)
Vz/F	Apparentes Verteilungsvolumen nach nicht-intravenöser Gabe (engl. Apparent Volume of Distribution After Non-Intravenous Administration)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)
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- beziehungsweise Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Die Abschnitte 4.2.1 und 4.4, die sich auf die Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext beziehungsweise auf die abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens beziehen, sind unabhängig von einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 ohne Verweise auszufüllen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt wurde oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 4 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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

Das vorliegende Dossier basiert auf der Zulassungserweiterung von Selumetinib (Koselugo®), welche die Einführung der Granulatformulierung als Monotherapie für Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren und ältere Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) umfasst [1]. Die Grundlage bildet die Zulassungsstudie **SPRINKLE** (ein Jahr bis unter sieben Jahre).

Selumetinib ist auch bereits für Kinder im Alter ab drei Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 als Hartkapselformulierung zugelassen [2].

Kinder im Alter ab drei Jahren und Jugendliche wurden bereits in vorhergehenden Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigt (Vorgangsnummern: 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959; Zulassungsstudie **SPRINT**) [3, 4]. Derzeit wird neben dem aktuellen Verfahren für Erwachsene (Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1266; Zulassungsstudie **KOMET**), ein erneutes Verfahren für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. € Umsatzschwelle nach § 35a Abs. 1 Satz 12 Sozialgesetzbuch (SGB) V durchgeführt (Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1265) [5, 6].

Die Einbeziehung von älteren Patienten mit Schluckschwierigkeiten erfolgte in den zuvor genannten Verfahren. Zur Begründung der Indikationserweiterung auf diese Patientengruppe im vorliegenden Verfahren zur Einführung der Granulatformulierung wurden im Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report die Wirksamkeitsdaten der Hartkapselformulierung von Selumetinib aus den Studien **SPRINT** und **KOMET** als supportive Evidenz herangezogen [7].

Die bewertungsrelevante Population für dieses Nutzenbewertungsverfahren zur Einführung der Granulatformulierung umfasst daher ausschließlich **Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren** zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1.

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 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 infolge der Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) abgeleitet.

Zur Festlegung der zVT für Selumetinib zur Behandlung von Patienten im vorliegenden bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet fand kein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesauschuss (G-BA) statt. Es wird auf das Beratungsgespräch vom 8. April 2021 Bezug genommen, in dem die zVT für Selumetinib zur Behandlung von Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 beraten wurde. Hierbei wurde Best-Supportive-Care (BSC) als zVT festgelegt (siehe auch Modul 3 C) [8].

Im vorliegenden Dossier wird daher der Zusatznutzen von Selumetinib zur Behandlung von Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 gegenüber der zVT **BSC** abgeleitet.

Datenquellen

Zur Identifizierung möglicher relevanter randomisierter kontrollierter Studien (engl. Randomized Controlled Trials, RCT) und Publikationen für die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden systematische Recherchen in den bibliographischen Datenbanken (MEDLINE®, EMBASE® sowie Cochrane Central Register of Controlled Trials [CENTRAL]) und Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken (clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register [EU-CTR], Clinical Trials Information System [CTIS] und Clinical Data Suchportal der Europäische Arzneimittel-Agentur [engl. European Medicines Agency, EMA]) durchgeführt. Zudem wurde die Internetseite des G-BA nach zusätzlichen Informationen zu identifizierten relevanten Studien durchsucht. Für die vorliegende Fragestellung konnten keine RCT identifiziert werden. Deswegen wurden die oben genannten Datenbanken zusätzlich systematisch nach weiteren Untersuchungen zu Selumetinib durchsucht.

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib wird die Zulassungsstudie **SPRINKLE** für das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens (Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren) herangezogen. Außerdem werden Daten aus nachfolgenden Zulassungsstudien zu weiteren bereits zugelassenen Anwendungsgebieten von Selumetinib berücksichtigt, um einen Evidenztransfer durchzuführen (siehe Abschnitt 4.4.2): **SPRINT** (Kinder ab drei Jahren und Jugendliche) und **KOMET** (erwachsene Patienten). Die Studien **SPRINT** und **KOMET** sind bereits Gegenstand von vorangegangenen bzw. laufenden Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib (Vorgangsnummern: 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959, 2025-11-15-D-1265 und 2025-11-15-D-1266). Die Studie **SPRINKLE** wird derzeit in einem laufenden Verfahren aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. € Umsatzschwelle gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V unterstützend herangezogen (Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1265) [3-6]. Die Studien **SPRINT** und **KOMET** dienten als unterstützende Evidenz im Rahmen des vorliegenden Zulassungsverfahrens der EMA.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Berücksichtigung von Evidenzquellen aus der bibliographischen Literatur- und Registerrecherche im Rahmen der Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 dargestellt. Mit der Zulassungsstudie **SPRINKLE** liegt eine einarmige, offene Phase-I/II-Studie vor. Die Studien **SPRINT** und **KOMET** entsprechen nicht

den definierten Ein- und Ausschlusskriterien, werden jedoch aufgrund ihrer Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet unterstützend für einen Evidenztransfer in Abschnitt 4.4.2 herangezogen. Es konnten ansonsten keine weiteren relevanten Studien zur oben genannten Fragestellung identifiziert werden.

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

Die Aussagekraft der Nachweise wurde unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials bewertet. Bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wurden Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zur Umsetzung des Intention to Treat (ITT)-Prinzips, der Berichterstattung und andere potenziell verzerrende Aspekte berücksichtigt. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wurde für jeden Endpunkt einzeln bewertet (siehe Anhang 4-F). Dabei wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig" eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes kann das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene auch bei einarmigen Studien als „niedrig" eingestuft werden und Aussagen zum Zusatznutzen können mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Für das einarmige Studiendesign der Studie **SPRINKLE** mit niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise mit „Anhaltspunkt" bewertet.

Eine detaillierte Beschreibung sowie der Patientenfluss der eingeschlossenen Studien anhand des Transparenten Berichterstattung von Studien mit nicht randomisiertem Design (engl. Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design, TREND)-Statements (inkl. Flow-Chart) unter Berücksichtigung des Studienziels, der Methodik und der Ergebnisdarstellung findet sich im Anhang 4-E.

Die Ergebnisse der Studien wurden analog der Präspezifizierung im klinischen Studienprotokoll (engl. Clinical Study Protocol, CSP) bzw. im Statistischen Analyseplan (engl. Statistical Analysis Plan, SAP) dargestellt und ggf. um weitere Effektmaße ergänzt. Alle Endpunkte wurden auf Basis des einarmigen Studiendesigns deskriptiv beschrieben.

Neben der Bewertung der patientenrelevanten Endpunkte wurden alle Endpunkte für die a priori definierten Subgruppen analysiert (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Interaktionstests sind in einarmigen Studien nicht durchführbar, entsprechend werden die Subgruppenanalysen zur Studie **SPRINKLE** im Anhang 4-G deskriptiv dargestellt.

Unterstützend für den Evidenztransfer herangezogene Daten aus den Studien **SPRINT** und **KOMET** sind in Abschnitt 4.4.2 sowie im Anhang 4-G dokumentiert. Die zugrunde liegenden Auswertungen wurden in vorangegangenen bzw. laufenden Nutzenbewertungsverfahren eingereicht und sind unter den Vorgangsnummern 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959, 2025-11-15-D-1265 und 2025-11-15-D-1266 verfügbar [3-6].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Zulassungserweiterung von Selumetinib, dessen Grundlage die Studie **SPRINKLE** darstellt, umfasst Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren und ältere Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1. Die vorliegende bewertungsrelevante Population für dieses Dossier bezieht sich auf Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren, da für die Altersgruppe ab drei Jahren, einschließlich Patienten mit Schluckschwierigkeiten, Nutzenbewertungen bereits vorliegen bzw. derzeit anhängig sind [3-6].

Die Zulassungsstudie **SPRINKLE** mit Kindern im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren liefert für das vorliegende bewertungsrelevante Anwendungsgebiet wesentliche Informationen zur Ableitung des Zusatznutzens. Zur Erweiterung und Absicherung der Aussagekraft erfolgt ein strukturierter Evidenztransfer aus angrenzenden Populationen, unter Berücksichtigung von Vergleichbarkeit der Krankheitsmerkmale, Endpunkte und Therapiebedingungen. Hierbei werden Daten aus der einarmigen Studie **SPRINT** (Kinder ab drei Jahren und Jugendliche) sowie aus der randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie **KOMET** (erwachsene Patienten) herangezogen. Die Kombination der Ergebnisse aus der Studie **SPRINKLE** mit dem populationsübergreifenden Evidenztransfer stärkt die Grundlage für die Einordnung des Zusatznutzens im vorliegenden bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet der Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren.

Die Studien **SPRINT** und **KOMET** dienten als unterstützende Evidenz im Rahmen des vorliegenden EMA-Zulassungsverfahrens. Für Patienten im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren lagen in der Studie **SPRINKLE** keine formalen Wirksamkeitsdaten vor. So wurde die Wirksamkeit durch eine pädiatrische Extrapolation auf Basis eines Expositions-Matchs zwischen der Referenzpopulation (Kinder ab drei Jahren und Jugendliche; **SPRINT**) und der Zielpopulation (Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren; **SPRINKLE**) abgeleitet [7]. Gemäß der Europäische Union (EU)-Verordnung Nr. 1901/2006 und dem Paper Structured Guidance on the Use of Extrapolation der EMA, zur Anwendung von Extrapolation bei der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder, können Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden [9, 10]. Dies ist auch in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V verankert und die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) dargelegt [11].

Der im vorliegenden Dossier dargestellte Evidenztransfer umfasst die Übertragung von Daten aus Studien von Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen (Studie **SPRINT**) sowie von erwachsenen Patienten (Studie **KOMET**), jeweils mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1, auf Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1.

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

1. Identische Ursache der Erkrankung und vergleichbares Erkrankungsbild
2. Vergleichbare Pharmakokinetik (PK)
3. Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit

Im Folgenden wird die Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, um den Zusatznutzen für die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet mithilfe eines Evidenztransfers abzuleiten:

Kriterium 1: Identische Ursache der Erkrankung und vergleichbares Erkrankungsbild

Im Anwendungsgebiet werden Patienten mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN behandelt. Ziel dieser Darstellung ist es, für den Evidenztransfer zu belegen, dass die Ursache der Erkrankung sowie das klinische Erkrankungsbild von Patienten im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren hinreichend mit dem Erkrankungsbild von Patienten ab drei Jahren, und Jugendlichen sowie von Erwachsenen vergleichbar sind.

Die genetische Ursache von NF1 ist unabhängig vom Alter kongruent: pathogenetische Varianten im *NF1*-Gen führen zu einer Dysregulation der Rat Sarcoma (Ras)/ Mitogen-aktivierte Proteinkinasen (engl. Mitogen-activated Protein Kinase, MAPK)-Signalwege, die die Tumorentstehung und -progression bei allen Betroffenen determinieren [12-14].

PN sind angeborene, häufig bereits embryonal angelegte Läsionen, die sich bevorzugt im frühen Kindesalter manifestieren und durch infiltratives, progressives und unvorhersehbares Wachstum charakterisiert sind [14-16]. Es ist unwahrscheinlich, dass sich entwickelte PN von allein zurückbilden, oder dass PN-assoziierte Symptome ohne Intervention abnehmen [17, 18]. Symptome von NF1 können unter anderem Café-au-Lait-Flecken, Optikus-Gliome, Freckling, Läsionen und/oder PN sein [19]. Zunehmendes PN-Volumen steht altersübergreifend in Zusammenhang mit patientenrelevanten Morbiditäten (z. B. Schmerzen, Funktionsverlust, neurologische Defizite, Kompression von Atemwegen/Gefäßen) [17].

Das klinische Erkrankungsbild von PN umfasst in beiden Altersgruppen (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren sowie für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche) ein vergleichbares Spektrum an Lokalisationen (z. B. Kopf/Hals, paraspinal, orbital) und Symptomdomänen (Schmerz, funktionelle Einschränkungen, neurologische Ausfälle) [13, 15, 20]. Die revidierten NF1-Diagnosekriterien bestätigen PN zudem als charakteristisches Krankheitsmerkmal mit klinischer Relevanz über das gesamte Altersspektrum [19]. Bei Kleinkindern (von einem bis unter drei Jahren) sind dieselben Kategorien klinisch erkenn- und beurteilbar und sie werden altersgerecht erfasst (z. B. klinische Untersuchung, bildgebende Volumetrie, beobachter- bzw. betreuerbasierte Symptomberichte) und sind hinsichtlich Patientenrelevanz mit den Zielgrößen in älteren Populationen konsistent [13, 15, 17].

Eine operative Entfernung ist aufgrund des infiltrativen Wachstums, der Verzahnung mit und der Nähe zu vitalen Strukturen sowie der geringen Chance auf vollständige Resektion häufig nicht möglich. Zudem werden nach chirurgischen Eingriffen hohe Rezidivraten berichtet [15, 18, 20]. Die Einstufung als inoperable erfolgt altersunabhängig anhand einheitlicher Kriterien (Gefährdung lebenswichtiger Strukturen, nicht vertretbare Morbidität bei Resektion, erwartete Unvollständigkeit mit hohem Rezidivrisiko) [15, 18]. Entsprechend werden symptomatische PN in allen Altersgruppen nach klinischen Maßstäben definiert (z. B. anhaltender Schmerz, Funktionsverlust, neurologische Zeichen, drohende/manifestierte Kompression) und durch altersadäquate Verfahren erhoben [13, 15, 17, 20].

Altersassoziierte Unterschiede in der Wachstumsdynamik (z. B. im frühen Kindesalter teils raschere Volumenzunahmen) sind beschrieben, ändern jedoch weder die Ätiologie noch das klinische Spektrum relevanter Morbiditäten. Sie begründen primär einen erhöhten Therapiebedarf im Kleinkindalter und dürfen nicht als Effektmodifikatoren missverstanden werden, die die Übertragbarkeit eines pharmakologischen Wirkmechanismus infrage stellen [16, 20]. Die verfügbare Evidenz zeigt somit ein vergleichbares Erkrankungsbild bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren, Kindern ab drei Jahren, sowie Jugendlichen und Erwachsenen mit symptomatischen, inoperablen PN, wobei Volumen-Morbiditäts-Beziehungen und Therapieziele (Symptomreduktion, Funktionsgewinn, Vermeidung von Kompression) altersübergreifend konsistent sind [17].

Nach derzeitigem Kenntnisstand und auf Grundlage der genannten Quellen, ist Kriterium 1 erfüllt. Die NF1-Ätiologie ist identisch und das klinische Spektrum ist altersübergreifend vergleichbar, und die Operationalisierung von „inoperabel“ und „symptomatisch“ erfolgt nach gleichartigen klinischen Kriterien in allen Altersgruppen [13-20]. Dies stützt den Evidenztransfer von der Referenzpopulation (Kinder ab drei Jahren, Jugendliche und Erwachsene) auf die Zielpopulation (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) im Sinne der Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) Systematik.

Kriterium 2: Vergleichbare Pharmakokinetik

Der Wirkstoff Selumetinib gehört zu den Proteinkinase-Inhibitoren. Konkret handelt es sich um einen Adenosintriphosphat (ATP)-unabhängigen Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase (engl. Mitogen-activated Protein Kinase Kinase, MEK)1/2-Inhibitor. Durch die Bindung an MEK1/2 inhibiert Selumetinib die enzymatische Aktivität von MEK1/2, wodurch auch die Phosphorylierung und die Aktivierung der extrazellulären signalregulierten Kinase (engl. Extracellular-signal Regulated Kinase, ERK)1/2 verhindert wird. Selumetinib blockiert mit MEK1/2 einen nachgeschalteten Effektor von Ras [21]. Selumetinib hemmt somit die durch die NF1 Mutation hervorgerufene übermäßige Zellteilung [22], welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumorvolumen reduziert bzw. stabilisiert und somit auch die Symptommanifestationen ursächlich wirksam behandeln kann.

Im Rahmen der Studie **SPRINKLE** wird neben der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit in erster Linie die PK von Selumetinib als Granulatformulierung bei Kindern ab einem Jahr bis unter sieben Jahren untersucht. Das Ziel der Studie, eine adäquate, körpergewichtsangepasste Dosierung von Selumetinib zu identifizieren, wurde erreicht.

Während des EMA-Zulassungsverfahrens wurden zur Bewertung der Daten integrierte Populationspharmakokinetik (PopPK)-Analysen vorgelegt, in denen die PK-Daten beider Formulierungen kombiniert und zusammen mit Expositions-Wirkungs-Analysen aus den unerwünschten Ereignissen (UE) der Studie **SPRINKLE** ausgewertet wurden. Es wurde eine Extrapolation der Wirksamkeitsdaten auf Patienten im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren vorgenommen [7]. Aufgrund der vergleichbaren Fläche unter der Kurve der Wirkstoffkonzentration im Plasma (engl. Area Under the Curve, AUC)-Werte für die systemische Exposition zwischen den Formulierungen, der ähnlichen Pathophysiologie bei Patienten im Alter von ≥ ein bis ≤ 18 Jahren, dem gleichen Wirkmechanismus sowie der vergleichbaren Ansprechrate über die Altersgruppen hinweg in der Studie **SPRINT** (Phase-II, Stratum 1) ist die Gabe von Hartkapsel- oder Granulatformulierung als klinisch äquivalent wirksam anzusehen (siehe Modul 2) [7]. Daraus ist abzuleiten, dass bei Kindern im Alter von einem bis unter sieben Jahren klinische Effekte zu erwarten sind, die den in der Population ab drei Jahren bis einschließlich Jugendalter beobachteten entsprechen. Die PK bei Kindern im Alter von einem bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 ist mit derjenigen bei Erwachsenen sowie bei Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen vergleichbar. **Damit ist auch das Kriterium 2 für einen zulässigen Evidenztransfer als erfüllt anzusehen.**

Kriterium 3: Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit

Für die vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit werden die zum jeweiligen aktuellen Datenschnitt verfügbaren Ergebnisse der Studien **SPRINKLE** (Datenschnitt: 8. April 2024), **SPRINT** (Datenschnitt: 31. März 2021) und **KOMET** (Datenschnitt: 5. August 2024; siehe Abschnitt 4.2.5.2 bezüglich des finalen Datenschnittes) herangezogen. Die Studien **SPRINT** und **KOMET** sind bereits Gegenstand von vorangegangenen bzw. laufenden Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib (Vorgangsnummern: 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959, 2025-11-15-D-1265 und 2025-11-15-D-1266). Die Studie **SPRINKLE** wird derzeit in einem laufenden Verfahren aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. € Umsatzschwelle gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V unterstützend herangezogen (Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1265) [3-6]. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit der Studie **SPRINKLE** sind im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargelegt. Nachfolgend findet sich eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse, einschließlich einer Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens.

Eine einheitliche zVT stellt ein wesentliches methodisches Kriterium für die Bewertung der Übertragbarkeit von Evidenz zwischen verschiedenen Populationen dar. Im vorliegenden Kontext wurde für alle relevanten Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib, einschließlich der Verfahren bei Kindern ab drei Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1, jeweils BSC als zVT festgelegt. Ein Evidenztransfer ist daher hinsichtlich der zwischen den betrachteten Patientenpopulationen einheitlichen zVT sachgerecht.

Die Studien **SPRINKLE** sowie **KOMET** wurden an Standorten in Deutschland durchgeführt. Die Patienten wurden von in Deutschland praktizierenden Ärzten behandelt, die mit den spezifischen Gegebenheiten des deutschen Versorgungssystems vertraut sind. Eine Diskrepanz zwischen dem klinischen Setting und der realen Versorgungssituation erscheint daher unwahrscheinlich. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen einzelnen Bevölkerungsgruppen signifikant auf die Studienergebnisse auswirken. Insgesamt kann daher – unter Berücksichtigung der allgemeinen Unsicherheiten bei der Übertragung klinischer Studiendaten in die Versorgungspraxis – davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse von Selumetinib für die patientenrelevanten Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit aus den Studien **SPRINKLE** ist in Tabelle 4-1, **SPRINT** in Tabelle 4-2 und **KOMET** in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-1: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene** – Mortalität und Sicherheit aus der Studie **SPRINKLE**

Endpunkt	**Studie SPRINKLE (N = 36)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**
Mortalität	
Gesamtmortalität	*Ereignisse* *n/N (%)*
	0/36 (0,0)
Sicherheit	
UE	*UE* *n/N (%)*
	36/36 (100,0)
	SUE *n/N (%)*
	2/36 (5,6)
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) *n/N (%)*
	4/36 (11,1)
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *n/N (%)*
	0/36 (0,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Datenschnitt: 8. April 2024	

Tabelle 4-2: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene** – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **SPRINT**

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**
Mortalität	
Gesamtmortalität	*Ereignisse* *n/N (%)*
	0/36 (0,0)
Morbidität	
Tumoransprechen	
Volumenänderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*
	-26,51 ± 13,563 -27,85
	Anzahl der Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % (%)
	77,1
Ansprechen	*ORR* *n/N (%) [95 %-KI]*
	34/50 (68,0) [53,3; 80,5]
	BOR *n/N (%)*
	Vollständiges Ansprechen: 0/50 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 34/50 (68,0) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 3/50 (6,0) Stabile Erkrankung: 11/50 (22,0) Krankheitsprogression: 0/50 (0,0) Nicht beurteilbar: 2/50 (4,0)
	TTR *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*
	34/50 (68,0) 8,0 [4,0; 8,0]
	DOR *n/N (%)*
	Ansprechen mit nachfolgender Progression oder Tod: 8/34 (23,5) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 26/34 (76,5)

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**
PFS	*n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*
	Progression: 10/50 (20,0) Progressionsfrei bis zum Datenschnitt: 40/50 (80,0) Median: n. e. [n. e.; n. e.]
Schmerzen	
NRS-11	*Schmerz des von den Patienten bestimmten PN* *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 7/7 (100,0) [59,0; 100,0] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
	NRS-11 – Schmerz des vom Prüfarzt bestimmten PN *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
	NRS-11 – Gesamttumorschmerz *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
	NRS-11 – Sonstige Schmerzen *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/6 (66,7) [22,3; 95,7] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 2/6 (33,3) [4,3; 77,7]
Zeit bis zur Schmerzlinderung	*Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) ohne erhöhte Schmerzmittelgabe* *n/N (%)* *Median (Monate) [95 %-KI]*
	14/34 (41,2) 1,87 [1,74; 3,55]
	Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) oder verringerte Schmerzmittelgabe *n/N (%)* *Median (Monate) [95 %-KI]*
	15/34 (44,1) 3,71 [1,87; n. e.]
PII	*PII –Selbstberichtet (8–18 Jahre)* *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 12/31 (38,7) [21,8; 57,8] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 5/31 (16,1) [5,5; 33,7]

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**
	PII – Elternberichtet (5–18 Jahre) *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 25/45 (55,6) [40,0; 70,4] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 9/45 (20,0) [9,6; 34,6]
Motorfunktion	
PROMIS	*PROMIS – Selbstberichtet (8–18 Jahre)* *n/N (%)*
	Mobilität Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 6/22 (27,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 3/22 (13,6)
	Obere Extremitäten Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 7/21 (33,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 5/21 (23,8)
	PROMIS – Elternberichtet (5–7 Jahre) *n/N (%)*
	Mobilität Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 4/8 (50,0) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 1/8 (12,5)
	Obere Extremitäten Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 3/8 (37,5) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 0/8 (0,0)
MMT	*MMT – Gesamt* *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 2/30 (6,7) [0,8; 22,1] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/30 (3,3) [0,1; 17,2]
	MMT – Unilateral obere Extremität *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/11 (9,1) [0,2; 41,3] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
	MMT – Unilateral untere Extremität *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/12 (8,3) [0,2; 38,5] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/12 (0,0) [0,0; 26,5]
	MMT – Bilateral obere Extremitäten *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/6 (0,0) [0,0; 45,9] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/6 (16,7) [0,4; 64,1]

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**
	MMT – Bilateral untere Extremitäten *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
ROM	*ROM – Gesamt* *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 97,73 ± 168,154
	ROM – Unilateral untere Extremität *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -4,00 ± 50,107
	ROM – Unilateral obere Extremität *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 123,00 ± 181,054
	ROM – Bilateral untere Extremität *Mittelwert ± s*
	Keine ausreichenden Daten für die Analyse zu Zyklus 49 verfügbar
	ROM – Bilateral obere Extremität *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 199,67 ± 225,567
Grooved Pegboard-Test	*Grooved Pegboard Test – Z-Score – PN beeinträchtigte Hand* *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,39 ± 1,646
Greifkraft und Schlüsselgriff	*Greifkraft – linke Hand (in kg)* *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 10,09 ± 16,103
	Greifkraft – rechte Hand (in kg) *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 13,06 ± 15,412
	Schlüsselgriff – unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (in kg) *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 37 gegenüber Baseline: 6,19 ± 9,457
Beinlängen-diskrepanz	*Unterschied in der Beinlänge (cm)* *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,01 ± 1,387

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**
Sehfähigkeit	*Sehtest – HOTV-Tafel – rechtes Auge* *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/5 (20,0) [0,5; 71,6]
	Sehtest – HOTV-Tafel – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 3/5 (60,0) [14,7; 94,7]
	Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – rechtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): – Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): –
	Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
	Exophthalmometrie – rechtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 mm): 2/7 (28,6) [3,7; 71,0] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]
	Exophthalmometrie – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]
	Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
	Exophthalmometrie – nicht beeinträchtigtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 mm): 3/7 (42,9) [9,9; 81,6] Verschlechterung (≥ 2 mm): 6/7 (85,7) [42,1; 99,6]
Atemfunktion	*$FEV_{1/0.75}$* *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 15 %): 9/11 (81,8) [48,2; 97,7] Verschlechterung (≥ 15 %): 2/11 (18,2) [2,3; 51,8]

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**
	R_{20} *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3]
	Verschlechterung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3]
	AHI (Events/Schlafstunde) *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: +0,575 ± 1,4614
Darm- und Blasenfunktion	*DVQ – Selbstberichtet* *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
	Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
	DVQ – Elternberichtet *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 3/8 (37,5) [8,5; 75,5]
	Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 1/8 (12,5) [0,3; 52,7]
Allgemeiner Gesundheitszustand	
Symptomcheckliste	*Verbesserung der Symptome der Symptomcheckliste*
	Je nach Symptom Verbesserung um mindestens eine Kategorie bei 2 % – 51 % der Patienten
6MWT	*6MWT* *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 30 m): 20/31 (64,5) [45,4; 80,8]
	Verschlechterung (≥ 30 m): 17/31 (54,8) [36,0; 72,7]
GIC	*GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorschmerz* *n/N (%)*
	Verbesserung[a]: 25/31 (80,6)
	Verschlechterung[b]: 1/31 (3,2)
	GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtschmerz *n/N (%)*
	Verbesserung[a]: 23/31 (74,2)
	Verschlechterung[b]: 1/31 (3,2)
	GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität *n/N (%)*
	Verbesserung[a]: 27/31 (87,1)
	Verschlechterung[b]: 0/31 (0,0)
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorschmerz *n/N (%)*
	Verbesserung[a]: 11/15 (73,3)
	Verschlechterung[b]: 1/15 (6,7)

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID**
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Gesamtschmerz n/N (%)
	Verbesserung[a]: 10/15 (66,7) Verschlechterung[b]: 2/15 (13,3)
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität n/N (%)
	Verbesserung[a]: 13/15 (86,7) Verschlechterung[b]: 0/15 (0,0)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL	*PedsQL: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtscore n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 13/31 (41,9) [24,5; 60,9] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 7/31 (22,6) [9,6; 41,1]
	PedsQL: Elternberichtet (3–7 Jahre) – Gesamtscore n/N (%) [95 %-KI]
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 12/16 (75,0) [47,6; 92,7] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 5/16 (31,3) [11,0; 58,7]
Sicherheit	
UE	*UE n/N (%)*
	49/50 (98,0)
	SUE n/N (%)
	15/50 (30,0)
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) n/N (%)
	34/50 (68,0)
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE n/N (%)
	6/50 (12,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
a: Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“.
b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“.
Datenschnitt: 31. März 2021

Tabelle 4-3: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene** – Mortalität, Morbidität und Sicherheit aus der Studie **KOMET**

Endpunkt	**Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
Mortalität	
Gesamtmortalität	0,0 % vs. 0,0 %
	RR: n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.
Morbidität	
Tumoransprechen	
Volumenänderung der Zielläsion	*Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml) – Zyklus 12, Tag 28*
	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]
	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

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Ansprechen	*ORR – Zyklus 16, Tag 28*
	19,7 % vs. 5,4 % ARR: 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*
	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 % HR: 0,36 [0,09; 1,34]; 0,159
	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte – Sensitivitätsanalyse
	38,24 % vs. 22,97 % HR: 1,93 [1,04; 3,57]; 0,056
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte – Sensitivitätsanalyse
	4,41 % vs. 4,05 % HR: 1,05 [0,21; 5,23]; 0,930
PAINS-pNF – Schmerzspitze	*Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze um ≥ 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 ≥ 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

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
	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
	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

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
	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
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung[i] 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 Verschlechterung[i] der Schmerzspitze
	13,43 % vs. 26,39 % HR: 0,53 [0,24; 1,18]; 0,087

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Schmerz anhand der Schmerzmedikation	*Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 0,5 Punkte*[j]
	8,45 % vs. 19,72 % HR: 0,44 [0,17; 1,14]; 0,065
	Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt
	33,80 % vs. 22,54 % HR: 1,80 [0,95; 3,40]; 0,080
	Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt[k]
	2,82 % vs. 4,23 % HR: 0,73 [0,12; 4,40]; 0,684
	Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes
	30,88 % vs. 16,67 % HR: 1,97 [0,96; 4,03]; 0,044
	Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes
	26,47 % vs. 33,33 % HR: 0,73 [0,39; 1,34]; 0,336
	Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz basierend auf der Bewertung des Prüfarztes
	27,94 % vs. 15,28 % HR: 1,83 [0,87; 3,87]; 0,067
	Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz basierend auf der Bewertung des Prüfarztes[l]
	13,24 % vs. 22,22 % HR: 0,50 [0,22; 1,15]; 0,147
Motorfunktion	
PROMIS	*Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 5,85 Punkte*
	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

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand	
EQ-5D VAS	*Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 Punkte*
	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
PII-pNF	*Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung ≥ 0,9 Punkte*
	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
Sicherheit[m]	
UE	*Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)*
	32,39 % vs. 17,57 %
	RR: 1,84 [1,01; 3,35]; 0,054
	SUE
	14,08 % vs. 12,16 %
	RR: 1,16 [0,50; 2,68]; 0,808
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE
	12,68 % vs. 6,76 %
	RR: 1,88 [0,66; 5,33]; 0,269

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: 2-seitiges Konfidenzintervall nach Miettinen-Nurminen (Score)-Methode.

b: Exakter Test nach Fisher (α = 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“ oder „moderat besser“ oder „ein wenig besser“.

e: Antwortkategorien „viel schlechter“ oder „moderat schlechter“ oder „ein wenig schlechter“.

f: Antwortkategorien „viel besser“ oder „moderat besser“.

g: Antwortkategorien „viel schlechter“ oder „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“.

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
l: Komponente der Sensitivitätsanalyse II des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“. m: Die Gesamtrate jeglicher UE wird ergänzend dargestellt. Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UE nach SOC und PT können nicht bzw. nur eingeschränkt in den Evidenztransfer einbezogen werden. Die entsprechenden Ergebnisse sind im Nutzenbewertungsverfahren unter der Vorgangsnummer 2025-11-15-D-1266 sowie im Anhang 4-G dargestellt. Datenschnitt: 05. August 2024	

Mortalität

Patienten mit NF1 haben, vor allem aufgrund eines erhöhten Lebenszeitrisikos für die Entwicklung bösartiger Tumoren, eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung [23]. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patienten mit NF1 liegt bei 54 bis 59 Jahren [23]. Aufgrund des hohen Sterbealters, und da es sich bei den PN selbst nicht um maligne Tumoren handelt, stellt die Mortalität in dem hier vorliegenden bewertungsrelevanten pädiatrischen Anwendungsgebiet nicht die wesentliche Krankheitslast dar. Bei Patienten mit NF1 im Kind und Jugendalter wird noch nicht mit einer, gegenüber der Allgemeinbevölkerung, signifikant erhöhten Mortalität gerechnet. Todesfälle wurden in den beiden pädiatrischen Studien **SPRINKLE** (Zulassungsstudie für das vorliegende Anwendungsgebiet) und **SPRINT** über die Erfassung der Sicherheit erhoben. Auch in der Studie **KOMET** für die erwachsenen Patienten erfolgte die Erhebung über UE mit Todesfolge. In allen drei Studien traten bis zum jeweiligen Datenschnitt keine Todesfälle unter der Behandlung mit Selumetinib auf.

Fazit zur Endpunktkategorie Mortalität

Aufgrund des Stellenwertes im vorliegenden bewertungsrelevanten pädiatrischen Anwendungsgebiet wird die Endpunktkategorie **Mortalität nicht zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens** von Selumetinib herangezogen.

Morbidität

Volumenänderung der PN

Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wächst das Volumen der PN kontinuierlich [17]. Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren fällt die Progression von PN aufgrund des inversen Zusammenhangs zwischen Alter und Wachstumsgeschwindigkeit besonders ins Gewicht [24]. Die kontinuierliche Zunahme des Volumens bestimmt die klinische Ausprägung und führt in dieser Entwicklungsphase unmittelbar zu Funktionsverlusten (u. a. Motorik, Atemfunktion, Sehfähigkeit) und Entstellung [17, 25]. Zugleich erhöht die Nähe zu Atemwegen, Gefäßen und viszeralen Strukturen das Risiko für akute, potenziell lebensbedrohliche Komplikationen (z. B. Atemwegsverlegung, Blutungen) sowie eine anhaltende psychische Belastung. Da spontane Volumenreduktionen von PN bei Kindern und

Jugendlichen weder in Studien [17, 18] noch in der klinischen Praxis beobachtet werden [26], hat die Reduktion des Tumorvolumens in dieser Altersgruppe eine besondere Bedeutung als unmittelbar patientenrelevanter Therapieeffekt gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV [11]. Diese Einschätzung wird auch seitens des G-BA geteilt [27-29].

In der Studie **SPRINT** zeigte sich, unter der Behandlung mit Selumetinib, die prozentuale Abnahme des Volumens der Zielläsion bis zu Zyklus 37 und blieb bis Zyklus 67 in einem Bereich von etwa -22 % bis -29 % stabil. Mit Ausnahme des Zyklus 5 konnte zu jeder Visite eine mediane Volumenreduktion der Ziel-PN um mindestens 20 % erzielt werden. So betrug die durchschnittliche beste erreichte prozentuale Volumenreduktion aller Patienten auch bei längerer Nachbeobachtung zum aktuellen Datenschnitt insgesamt -26,51 % ± 13,563 %. Bei 77,1 %, und somit der deutlichen Mehrheit der Studienteilnehmer, wurde eine Reduktion von über 20 % beobachtet.

Diese Volumenreduktion der PN geht mit einer beträchtlichen, relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes für die Patienten einher: Sie profitieren insbesondere durch die Verkleinerung der großen, äußerlich sichtbaren Tumoren, die zu schweren Entstellungen führen und die in der Studie **SPRINT** 88,0 %, der Patienten betrafen. Des Weiteren werden Symptome gelindert, die direkt durch die PN und deren tumorbedingte Raumforderung ausgelöst werden. In der Regel steigt die Morbidität mit zunehmendem Volumen der PN, sodass eine Volumenreduktion sowie das Verhindern des weiteren Wachstums von höchster Relevanz für die Patienten ist [17].

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 (Standardfehler [engl. Standard Error, SE]: 14,99) gegenüber 8,54 (SE: 14,20) im Placebo/BSC-Arm. Die Least Squares-Mean (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 Least Squares-Mean (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 ≥ 20 %“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Relatives Risiko (RR) 7,27 [1,74; 30,42]; $p < 0,001$. Die Wahrscheinlichkeit einer Verringerung der Zielläsion um ≥ 20 %“ war entsprechend unter Selumetinib/BSC über 7-mal höher als Placebo/BSC-Arm.

Ansprechen

Das Ansprechen stellt einen wichtigen Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolgs dar, da durch das Ansprechen des Tumors die Ursache der Krankheitslast für den Patienten reduziert wird [25].

Ein bestätigtes partielles Tumoransprechen (≥ 20 % Verringerung des Volumens der Zielläsion) zeigten insgesamt 68,0 % (34/50) der Patienten in der Studie **SPRINT**. Zusätzlich konnte bei 22,0 % eine Stabilisierung des PN erreicht werden, was bereits einen Behandlungserfolg im Anwendungsgebiet darstellt. Im Median wurde das Tumoransprechen nach acht Zyklen unter Selumetinib erreicht und kann zudem als langanhaltend charakterisiert werden. Im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt (32 Zyklen) konnte die maximale Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response) zum Datenschnitt vom 31. März 2021 deutlich auf 64 Zyklen erhöht werden. Die mediane DOR wurde zum aktuellen Datenschnitt noch nicht erreicht.

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die objektive Ansprechrate (engl. Objective Response Rate, ORR) (gemessen zu Zyklus 16, nachdem ab Zyklus 12 alle Patienten des Placebo-Arms in den Selumetinib-Arm gewechselt haben), 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 [engl. Absolute Risk Reduction, ARR] 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]. Die Zeit bis zum Ansprechen (engl. Time to Response, TTR) war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC deutlich verkürzt (annähernd vierfach schneller). Die Wahrscheinlichkeit für Progress war unter Selumetinib/BSC nur halb so häufig als unter Placebo/BSC.

PFS

Therapieziele im Anwendungsgebiet sind unter anderem die Verzögerung der Krankheitsprogression (PD) sowie die Verbesserung der Schmerzen und des gegenwärtigen Gesundheitszustands. Ein progressionsfreies Überleben (engl. Progression-free Survival, PFS)-Ereignis (Tod oder PD) bedeutet nicht nur eine Verschlechterung der tumorbedingten Symptomatik infolge der Zunahme des Tumorvolumens, sondern geht in der Regel auch mit

weiteren Nebenwirkungen einher. Das Fehlen weiterer medikamentöser und kausaler Behandlungsmöglichkeiten führt zur Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Folglich ist das PFS patientenrelevant.

Im Studienverlauf der Studie **SPRINT**, mit einer maximalen Beobachtungszeit von fast sechs Jahren bis zum Datenschnitt vom 31. März 2021 (72 Zyklen, je 28 Tage), waren nur zehn Patienten (20,0 %) progredient. Bedingt durch die geringe Anzahl an Progressionsereignissen wurde der Median für diesen Zeitraum noch nicht erreicht. Bei vier der zehn Patienten zeigt sich, dass die Volumenwerte der Ziel-PN trotz PD unterhalb des Ausgangswertes bei Behandlungsbeginn mit Selumetinib liegen. Folglich weisen diese Patienten durch die initiale Volumenreduktion weiterhin eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Studienstart ohne kausale Behandlungsmöglichkeit auf.

Schmerz

PN verursachen häufig Schmerzen, die trotz analgetischer Therapie den Alltag der Patienten deutlich einschränken [30]. PN können neuropathische Schmerzen und neurologische Dysfunktionen verursachen, die von leichten sensorischen Veränderungen bis hin zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen, wie einer kompletten Myelopathie, reichen [31]. Schmerz ist ein zentrales und äußerst belastendes Symptom von PN bei NF1. Die Ausprägung ist von der Lokalisation sowie vom Volumen der PN abhängig. Die physische und die psychische Lebensqualität der Betroffenen ist erheblich eingeschränkt. Im Kleinkindalter wirken Schmerzen aufgrund begrenzter Bewältigungsstrategien und fehlender patientenberichtete Angaben besonders störend auf altersgemäße Entwicklung. Entsprechend ist die frühzeitige Schmerzreduktion in dieser Altersgruppe von besonderer klinischer Bedeutung. Eine Schmerzlinderung beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV direkt patientenrelevant [11].

Entsprechend hervorzuheben ist in der Studie **SPRINT** die schnell einsetzende (ab Zyklus 3), deutliche und anhaltende Linderung der Schmerzen der Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib. Mittels Schmerzbeurteilung anhand der Numerischen Rating Skala (engl. Numerical Rating Scale, NRS-11) wurden für die tumorassoziierten-Schmerzkategorien statistisch signifikante Verbesserungen in der Schmerzintensität zu jedem Erhebungszeitpunkt festgestellt. Hinsichtlich der Kategorie der sonstigen Schmerzen waren signifikante Effekte ab Zyklus 13 zu beobachten. Zudem wurden die Ergebnisse anhand der Responderanalysen bestätigt. Im Studienverlauf erzielten 67,7 % der Patienten für ein selbstgewähltes PN, welches identisch mit der Auswahl des Prüfarztes war, während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes (Verringerung ≥ 2 Punkte). Eine Reduktion der Schmerzen zeigte sich ebenfalls bei 60,0 % für ein vom Prüfarzt bestimmtes PN, bei 53,8 % für den Gesamttumorschmerz und bei 65,4 % für sonstige Schmerzen. Eine Verschlechterung des Schmerzes um ≥ 2 Punkte in den tumorassoziierten-Schmerzkategorien trat nur bei 12,9 bis 20,0 % der Patienten über den Studienverlauf auf und folglich deutlich seltener im Vergleich zu einer klinisch relevanten Verbesserung. Bei Betrachtung der Patienten, welche ein anderes Ziel-PN als der Arzt gewählt haben, konnte für das selbstbestimmte PN bei allen Patienten

(100,0 %) eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes anhand der NRS-Skala festgestellt werden.

Die Verbesserung der Schmerzsymptomatik wurde auch mit einem zweiten Erhebungsinstrument in der Studie **SPRINT** festgestellt. Eine klinisch relevante Verbesserung der Beeinträchtigung des Alltags durch die PN-assoziierten Schmerzen mittels Schmerzbeeinträchtigungsindex (engl. Pain Interference Index, PII) um 0,9 Punkte (15 % der Skalenspannweite) wurde für den selbstberichteten PII von 38,7 % der Patienten und für den elternberichteten PII von 55,6 % der Patienten erreicht. Eine Verschlechterung um mindestens 0,9 Punkte trat sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII je Visite bei unter 10 % der Patienten ein. Diese positiven therapeutischen Effekte durch Selumetinib konnten durch die Mixed Effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analyse bestätigt werden, in welcher sich statistisch signifikante Verbesserungen sowohl für den selbst-berichteten PII als auch für den elternberichteten PII zu jedem Erhebungszeitpunkt unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten.

Insgesamt zeigt sich anhand der beiden Erhebungsinstrumente, dass sich die Schmerz-symptomatik durch die Behandlung mit Selumetinib in allen Schmerzkategorien klinisch relevant verbesserte und unmittelbar mit der Behandlung mit Selumetinib eintrat. Die einsetzende Volumenreduktion führt zu strukturellen Veränderungen der PN, sodass eine Schmerzlinderung bereits vor Erreichen der maximalen Volumenreduktion eintreten kann.

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.

Die Daten der Studie **KOMET** zeigen, dass im Anwendungsgebiet Schmerzen unter Selumetinib kausal und nicht lediglich 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 PAin INtensity Scale for Plexiform Neurofibroma (PAINS-pNF) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes“ zeigte sich in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. Die Wahrscheinlichkeit einer erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC mehr als doppelt so hoch (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (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 Patient Global Impression of Change (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 und in der Sensitivitätsanalyse. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Schmerzspitze war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC fast doppelt zu 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 Patient Global Impression of Severity (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).

Motorfunktion

PN können je nach Lokalisation die Bewegungsfreiheit von Gelenken einschränken und Schmerzen bei Bewegung verursachen. Dies führt in der frühkindlichen Entwicklungsphase zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der motorischen Funktion, da in diesem Alter zentrale motorische Basisfähigkeiten (Aufrichten, freies Stehen und Gehen, altersgerechte Greif- und Haltefunktionen) erworben werden [32, 33]. Die Einschränkungen wirken sich damit unmittelbar auf den Alltag und die altersgemäße Entwicklung aus und erhöhen den Unterstützungsbedarf durch Bezugspersonen [15, 17, 20]. Eine Verbesserung der Motorfunktion beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant [11]. In früheren Verfahren wurde der Endpunkt Motorfunktion vom G-BA als patientenrelevant eingeschätzt [34, 35].

PROMIS

In der Studie **SPRINT** zeigte sich eine deutliche Verbesserung unter der Behandlung mit Selumetinib gemäß dem Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)-Fragebogen für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten auf. Für den selbstberichteten PROMIS (fünf bis 18 Jahre) berichteten 27,3 % bzw. 33,3 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 4,8 Punkte für die Itembänke Mobilität bzw. obere Extremitäten. Für den elternberichteten PROMIS (fünf bis 18 Jahre) waren es jeweils 58,1 % und 36,7 % der Patienten. Auch bei differenzierter Betrachtung der Alterskategorien fünf bis sieben Jahre und acht bis 18 Jahre zeigten sich vergleichbare Anteile hinsichtlich einer Verbesserung. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat über den Studienverlauf für den selbstberichteten und elternberichteten PROMIS (fünf bis 18 Jahre) mit 0,0 bis 23,8 % deutlich seltener auf. Anhand der Ergebnisse aus dem PROMIS-Fragenbogen zeigt sich daher eine beträchtliche Verbesserung der Motorfunktion durch die Behandlung mit Selumetinib.

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die Endpunkte „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 5,85 Punkte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

MMT

Die Kraft der Muskelgruppen im selben Körperquadranten wie das PN, gemessen mittels manuellem Muskeltest (MMT), verbesserte sich im zeitlichen Verlauf der Studie **SPRINT**

unter der Behandlung mit Selumetinib. So konnte zu Zyklus 49 für den MMT-Gesamtscore eine Verbesserung der Punktzahl um durchschnittlich 0,34 ± 0,254 Punkte festgestellt werden. Diese Verbesserung der Muskelkraft anhand des MMT-Gesamtscore konnte auch anhand des MMRM-Modells bestätigt werden, welches durch die Altersadjustierung nicht nur auf das Wachstum des Kindes allein zurückgeführt werden kann. Der minimale klinisch relevante Unterschied (engl. Minimal Important Difference, MID) von 0,75 Punkten wird jedoch von den meisten Patienten nicht erreicht. Auch die Bewegungsfreiheit (engl. Range of Motion, ROM) der Gelenke im selben Körperquadranten wie das PN verbesserte sich während der Behandlung mit Selumetinib leicht (Erhöhung um 97,73 ± 168,154 Grad bis Zyklus 49). Diese Verbesserung der Bewegungsfreiheit wurde durch die Analyse mittels MMRM bestätigt.

Grooved Pegboard-Test

Die mittlere benötigte Zeit für den Geschicklichkeitstest Grooved Pegboard-Test sowie auch der Z-Score und die Anzahl der fallengelassenen Stifte wies im Studienverlauf der Studie **SPRINT** Schwankungen auf. Die bis zu Zyklus 25 beobachtete Verbesserung im vorherigen Datenschnitt konnte auch zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 bestätigt werden. Es konnten leichte bis moderate Verbesserungen (geringere Punktwerte, kürzere Ausführungszeiten) im Zeitverlauf über einen längeren Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

Greifkraft und Schlüsselgriff

Die Greifkraft verbesserte sich im Studienverlauf der Studie **SPRINT** unter Behandlung mit Selumetinib für die linke Hand um durchschnittlich 10,09 ± 16,103 kg und für die rechte Hand um durchschnittlich 13,06 ± 15,412 kg bis zum Zyklus 49. Dies entspricht einer mittleren Verbesserung von jeweils 78 % bzw. 90 % gegenüber dem Ausgangswert. Die Kraft des Schlüsselgriffs blieb im Studienverlauf stabil.

Atemfunktion

Die PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind, können die Atemfunktion der Patienten erheblich einschränken und in seltenen Fällen einen lebensbedrohlichen Zustand hervorrufen. Eine Verbesserung der Atemfunktion beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant [11].

Durch die Behandlung mit Selumetinib kann die Atemfunktion der Patienten mit Atemwegs-PN gesteigert werden. Unter der Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich das Forced Expiratory Volume in 0.75 Seconds ($FEV_{1/0.75}$) – für Kinder im Vorschulalter wird das Volumen betrachtet, das sich innerhalb von 0,75 Sekunden ausatmen lässt ($FEV_{0.75}$) – in der Studie **SPRINT** um die klinische Relevanzschwelle von 15 % des Ausgangswertes bei 81,8 % der Patienten. Eine Verschlechterung um die klinische Relevanzschwelle erlangten nur 18,2 % der Patienten im Studienverlauf.

Der Atemwegswiderstand 20 Hertz (R_{20}) verbesserte sich bei 50,0 % der Patienten um einen klinisch relevanten Schwellenwert von mindestens 15 % des Ausgangswertes. Eine Verschlechterung um 15 % konnte ebenso bei 50 % der Patienten festgestellt werden.

Insgesamt trat eine Verbesserung der Atemfunktion bei Patienten mit PN der Atemwege auf, insbesondere in Bezug auf die Erhöhung der $FEV_{1/0.75}$.

Sehfähigkeit

Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN im Augen-/Orbitalbereich können PN durch Ptosis, orbitale Infiltration oder Beeinträchtigung des Sehwegs die Sehfähigkeit (einschließlich Sehschärfe, Fixation, Verfolgung und Binokularfunktion) erheblich limitieren [15, 36]. In dieser Entwicklungsphase ist eine intakte Sehfunktion zentral für die altersgemäße Entwicklung von Orientierung, Hand-Augen-Koordination, Mobilität und sozialer Interaktion. Einschränkungen wirken sich unmittelbar auf den Alltag und das Erreichen wesentlicher Entwicklungsschritte aus [19, 37]. Eine Verbesserung der Sehfähigkeit wird durch die Patienten direkt wahrgenommen, beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant [11]. Auch vom G-BA wurde die Sehschärfe in früheren Nutzenbewertungserfahren als unmittelbar patientenrelevant angesehen [38].

Die Sehschärfe der Patienten, gemessen mittels Sehtesttafel mit den Buchstaben H, O, T, V (HOTV)- oder Teller-Acuity-Sehtest, blieb im Studienverlauf der Studie **SPRINT** stabil. Jedoch zeigte sich für den Exophthalmus, das krankhafte Hervortreten des Auges aus der Augenhöhle, über den Studienverlauf eine Zunahme des Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung (Verringerung von mindestens 2 mm) unter der Behandlung mit Selumetinib. Damit einhergehend nahm der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung stetig ab. Insgesamt zeigen sich anhand der erzielten Effekte auf Basis der kleinen Subpopulationen positive Tendenzen unter der Behandlung mit Selumetinib.

Darm- und Blasenfunktion

Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN im Bereich von Darm oder Blase können durch mechanische Kompression oder neuropathische Beeinflussung an einer Störung der Darm- und Blasenfunktion leiden [15, 36]. In dieser Entwicklungsphase äußert sich dies klinisch u. a. als schmerzhafte Obstipation/Stuhlverhalt, Bauchschmerz und Blähungen, Harnverhalt, Inkontinenz sowie rezidivierende Harnwegsinfektionen [17, 20]. Die Beschwerden sind unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Kind als Schmerz/Unwohlsein direkt wahrgenommen werden und Alltag, Schlaf, Ernährung, Aktivität und altersgemäße Entwicklung spürbar beeinträchtigen [39]. Eine Verbesserung der Darm und Blasenfunktion beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant [11].

Nur wenige Patienten in der Studie **SPRINT** waren von PN-assoziierten Morbiditäten der Darm- und Blasenfunktion betroffen, sodass für den selbstberichteten Disfunctional Voiding Questionnaire (DVQ) (ausgefüllt von Patienten ab einem Alter von 8 Jahren) nur Daten zu

einem Patienten vorlagen. Während dieser Patient zu allen Visiten insgesamt eine Verbesserung um 7,8 Punkte aufwies, wurde eine klinisch relevante Verbesserung für den elternberichteten DVQ bei 37,5 % der Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib erreicht. Nach dem Zyklus 13 trat keine Verschlechterung für den elternberichteten DVQ mehr ein.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN führen Komplikationen des Krankheitsverlaufs (z. B. Schmerz, Einschränkung der Motorik, Sehbeeinträchtigung, Atemwegs-/Gefäßkompression sowie gastrointestinale oder urologische Funktionsstörungen) zu deutlichen Einschränkungen in der Fähigkeit, altersgemäßen Alltagsaktivitäten nachzugehen. Betroffen sind insbesondere das Erlernen und Ausüben zentraler Entwicklungsschritte wie Aufrichten, freies Stehen und Gehen, Greifen/Feinmotorik, Spielen, Ernährung und Schlaf, ebenso wie frühe soziale Interaktion und Exploration. Bei einem insgesamt besseren Gesundheitszustand verringert sich der Bedarf an therapeutischen Maßnahmen (z. B. Analgesie, physio-/ergotherapeutische Interventionen, ophthalmologische oder neurologische Behandlungen), während die Teilhabe an altersgerechten Alltagsaktivitäten zunimmt [15, 17, 20, 32, 36].

Symptomcheckliste

Die Symptome, unter denen die Patienten mit PN leiden, sind vielfältig. Mittels einer Symptomcheckliste wurden in der Studie **SPRINT** diverse Symptome erhoben. Eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens einer Antwortkategorie wurde je nach Item von bis zu 50 % der Patienten erreicht. Eine besonders hohe Anzahl an Respondern (≥ 40 % der Patienten) traten für die Symptome Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl, Schlafprobleme, Husten, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen auf. Eine moderate Anzahl an Respondern (≥ 30 % der Patienten) lag für die Symptome verringerter Appetit, Schnarchen, Unterleibsschmerzen und Schwäche vor. Die Symptome, unter denen die Patienten zu Baseline litten, verbesserten sich bei einem Großteil der Patienten unter der Behandlung mit Selumetinib deutlich. Bei Betrachtung je Zyklus liegen die Anteile der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik meist unterhalb des Anteils mit einer Verbesserung.

6MWT

In der Studie **SPRINT** verbesserte sich unter der Behandlung mit Selumetinib auch die Ausdauer anhand einer zurückgelegten Strecke von mindestens 30 m innerhalb von sechs Minuten, gemessen anhand des 6-Minuten Gehtests (engl. 6-Minute Walking Test, 6MWT). Insgesamt erreichten 57,7 bis 71,4 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung in Abhängigkeit der Lage des PN. Eine Verschlechterung im Studienverlauf wurde bei 53,8 bis 64,3 % der Patienten beobachtet.

GIC

Symptomübergreifend wurde mittels Global Impression of Change (GIC) der allgemeine Gesundheitszustand in der Studie **SPRINT** abgefragt. Im patientenberichteten GIC (8 bis 18 Jahre) berichteten 80,6 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung (Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“) durch die Behandlung mit Selumetinib für das Item Tumorschmerz, 74,2 % für das Item Gesamtschmerz und 87,1 % für das Item tumorassoziierte Morbiditäten. Auch für die differenzierten Auswertungen der elternberichteten GIC zeigten sich überwiegend Verbesserungen unter der Behandlung mit Selumetinib in der Studie **SPRINT**. In der Alterskategorie fünf bis sieben Jahre zeigten 73,3 % (Tumorschmerz), 66,7 % (Gesamtschmerz) und 86,7 % (Tumorassoziierte Morbidität) der Patienten eine Verbesserung im entsprechenden Item. Eine Verschlechterung wurde nur bei 6,7 % (1/15) der Patienten für das Item Tumorschmerz sowie 13,3 % (2/15) für das Item Gesamtschmerz festgestellt. Für die Alterskategorie acht bis 18 Jahre berichteten 75,0 % der Eltern für die Patienten eine Verbesserung des Tumorschmerzes, 71,9 % für den Gesamtschmerz und sogar 81,3 % für die Tumorassoziierte Morbidität. Lediglich ein Elternteil gab eine Verschlechterung für den Gesamtschmerz über den Studienverlauf an.

Insgesamt wurde der allgemeine Gesundheitszustand durch die Behandlung mit Selumetinib sowohl von den Patienten selbst als auch von deren Eltern als beträchtlich verbessert eingeschätzt.

PII-pNF

Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN ist die Verbesserung der Funktionalität von entscheidender Bedeutung: Sie reduziert schmerzbedingte Einschränkungen und ermöglicht das altersgerechte Erreichen zentraler Entwicklungsschritte, wodurch Lebensqualität, zunehmende Selbstständigkeit und frühe soziale Teilhabe nachhaltig gestärkt werden [15, 17, 20, 32, 36].

In den Responderanalysen der Studie **KOMET** „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand Pain Interference Index for Plexiform Neurofibromas (PII-pNF) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 0,9 Punkte“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen für Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

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 [40].

EQ-5D VAS

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die Endpunkte „Gesundheitszustand anhand European Quality of Life 5 Dimension Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 15 Punkte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität

Für Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren sind diese Effekte besonders bedeutsam, da PN-bedingte Schmerzen und funktionelle Einschränkungen das Erreichen zentraler Entwicklungsschritte unmittelbar behindern und die Alltags- sowie Betreuungssituation spürbar belasten. Die beobachtete Schmerzlinderung und die Verbesserungen der motorischen und respiratorischen Funktion unterstützen die altersgemäße Entwicklung und erhöhen die Teilhabe an Alltagsaktivitäten, zugleich kann sich der Bedarf an unterstützenden Maßnahmen (z. B. Analgesie, Physio-/Ergotherapie) verringern.

In der Endpunktkategorie **Morbidität** zeigt sich folglich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV der durch die PN hervorgerufene Symptomatik. Aufgrund der identischen Ursache der Erkrankung, eines vergleichbaren Erkrankungsbildes sowie einer vergleichbaren PK über die Altersgruppen hinweg ergibt sich für die vorliegende bewertungsrelevante Population der Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Selumetinib gegenüber BSC.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei Kindern im Alter von im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität besonders bedeutsam, weil PN-bedingte Beschwerden zentrale Entwicklungsschritte unmittelbar beeinträchtigen und sich auf Schmerzempfinden, Schlaf, Ernährung, Spielen/Exploration, Mobilität und frühe soziale Interaktion auswirken. Verbesserungen durch eine wirksame Behandlung zeigen sich in dieser Altersgruppe als längere schmerzfreie Phasen, ruhigere Schlafmuster, bessere Nahrungsaufnahme, mehr selbstständige Aktivität und größere Teilhabe im Alltag [41]. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant [11]. Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels PedsQL in der Studie **SPRINT** wird somit als patientenrelevant angesehen. Diese Einschätzung wird auch im Beschluss des G-BA geteilt [42].

PedsQL

Durch die vielfältige Symptomatik der PN (wie z. B neuropathische tumorassoziierte Schmerzen, motorische Einschränkungen, Muskelschwäche und Lähmungen, Einschränkungen der Atemfunktion, der Darm- oder Blasenfunktion sowie Entstellungen) ist die Lebensqualität der Patienten stark eingeschränkt. Diese kann durch die Behandlung mit Selumetinib verbessert werden. 41,9 % der Patienten in der Studie **SPRINT** erreichten im Gesamtscore des Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) (selbstberichtet; acht bis

18 Jahre) während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite). Für den elternberichteten PedsQL wurde eine solche klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sogar für 75,0 % der Patienten (drei bis sieben Jahre) bzw. 71,9 % (acht bis18 Jahre) gezeigt. Eine Verschlechterung trat nur in 9,4 bis 31,3 % der Fälle (selbstberichtet und elternberichtet) ein. Diese deutliche Verbesserung wurde in allen der vier Subskalen des PedsQL (physische, emotionale, soziale und schulische Funktionsskala) beobachtet und anhand statistisch signifikanter Verbesserungen zu allen Erhebungszeitpunkten bestätigt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde somit bei etwa der Hälfte der Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib deutlich verbessert.

Bezüglich der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie **KOMET**, erhoben anhand des PedsQL und des Plexiform Neurofibroma Quality of Life (PlexiQoL) (siehe Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1266 und Anhang 4-G), erfolgt kein Einbezug in den Evidenztransfer, da bedeutende Unterschiede zu lebensphasenspezifischen Bedürfnissen zwischen Kindern mit einem Jahr bis unter drei Jahren und erwachsenen Patienten bestehen.

Fazit zur Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter dreiJahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 zeigen sich vielfältige alltagsrelevante Einschränkungen (u. a. durch Schmerz, Beeinträchtigungen von Schlaf, Ernährung, Mobilität/Spielverhalten und frühe soziale Interaktionen) sowie eine Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Einschätzung stützt sich auf pädiatrische Evidenz zu NF1-PN und ist auf die vorliegende bewertungsrelevante Population übertragbar [74].

Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich unter der Behandlung mit Selumetinib deutliche Verbesserungen. Somit wird die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** in bisher nicht erreichter Weise verbessert. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität besteht daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Selumetinib.

Sicherheit

Die Erfassung der Sicherheit zur Bewertung des Auftretens bzw. der Verringerung von Nebenwirkungen stellt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV einen patientenrelevanten Endpunkt dar [11].

Unerwünschte Ereignisse (UE)

In der Studie **SPRINKLE** ist bei allen Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Die aufgetretenen UE waren jedoch fast ausschließlich von nicht schwerer Ausprägung. Vier Patienten (11,1 %) erlitten ein schweres UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3) und zwei Patienten (5,6 %) ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE). Das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens (Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren) liegt im Rahmen der Subgruppenanalysen (Subgruppe: Alter, Ausprägung: ≥ 1 bis

< 3 Jahre) vor. Die Ergebnisse zeigen ein sehr ähnliches Bild zu den Auswertungen der Gesamtpopulation. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

In der Studie **SPRINT** traten UE jeglichen Schweregrades bei 98,0 % der Patienten auf. In den meisten Fällen waren die Ereignisse jedoch nicht schwer und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. 68,0 % der Patienten hatten mindestens ein schweres UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 und 30 % wiesen ein SUE auf. Zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE kam es nur bei 12,0 % (6/50) der Patienten.

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

Nach derzeitigem Kenntnisstand zeigen die pädiatrischen Studien **SPRINKLE** und **SPRINT** ein für MEK1/2-Inhibitoren typisches und überwiegend mild bis moderat ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil (CTCAE Grad 1 und Grad 2), das in der Regel durch Dosisunterbrechungen oder -reduktionen gut handhabbar war [43, 44]. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die Studie **KOMET** für erwachsene Patienten weist ein weitgehend vergleichbares Gesamtsicherheitsprofil auf, ohne Hinweise auf neue Sicherheitssignale. Detaileffekte sind nicht vollständig auf die vorliegende bewertungsrelevante Population der Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren aufgrund von altersabhängigen Unterschieden übertragbar. Seit der initialen Food and Drug Administration (FDA)-Zulassung (2020) für Selumetinib liegen mehr als fünf Jahre Praxiserfahrung an weltweit über 7.000 Patienten mit einem konsistenten Sicherheitsprofil vor.

Fazit zur Sicherheit

Die bei der Behandlung mit Selumetinib auftretenden UE sind in der Regel gut behandelbar und reversibel. Unerwartete Nebenwirkungen traten bei der Therapie mit Selumetinib nicht auf. SUE und schwere UE, die im Rahmen der Behandlung aufgetreten sind, konnten grundsätzlich erfolgreich therapiert und behoben werden. Für die bekannten UE existieren bereits regelhaft angewandte Therapiestrategien [44, 45]. Weiterhin liegen in den Fachinformationen zu Selumetinib Anweisungen zu potenziellen Dosisanpassungen vor [1, 2].

Die vorliegenden Studiendaten zu pädiatrischen und erwachsenen Patienten zeigen unter Selumetinib ein klassentypisches, überwiegend mild bis moderat ausgeprägtes und durch Dosisanpassungen handhabbares Nebenwirkungsprofil, ohne neue Sicherheitssignale. Gegenüber der Vergleichstherapie ergeben sich keine belastbaren patientenrelevanten Differenzen in Häufigkeit, Schwere oder Handhabbarkeit der UE. Folglich wird für die bewertungsrelevante Population (Kindern im Alter von im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) in der Endpunktkategorie **Sicherheit kein Zusatznutzen** abgeleitet, der Sicherheitsbeitrag wird als neutral bewertet.

Insgesamt zeigte sich aufgrund der beobachteten UE und Nebenwirkungen ein gutes Sicherheitsprofil für die Behandlung mit Selumetinib. Auch über die Altersgruppen hinweg wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die in der vorliegenden Zulassungsstudie

SPRINKLE erfassten UE waren mit denen anderer Altersgruppen vergleichbar. Folglich wird für die Endpunktkategorie **Sicherheit** für die vorliegende bewertungsrelevante Population **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesamtfazit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib ist bei Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen sowie erwachsenen Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 auf Kinder ab einem Jahr bis unter drei Jahren übertragbar. **Somit ist auch das Kriterium 3 erfüllt.**

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Behandlung mit Selumetinib verringert schnell und anhaltend das Tumorvolumen der PN und reduziert damit einhergehend die Krankheitslast

Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN bei NF1 haben ein hohes Risiko für fortschreitendes Tumorwachstum. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung nehmen PN in der Regel kontinuierlich an Größe zu. Das Wachstum verläuft dabei unkontrolliert und ist kaum prognostizierbar [16]. Häufig ist keine vollständige chirurgische Entfernung möglich, da die Tumoren typischerweise eng mit dem umliegenden Gewebe verwachsen sind. Eine operative Entfernung ist zudem mit einem hohen Risiko für Komplikationen verbunden und kann in manchen Fällen sogar das erneute Tumorwachstum begünstigen [17, 18]. Besonders ausgeprägt ist das Tumorwachstum bei Kleinkindern [16].

Durch die Behandlung mit Selumetinib kann eine Reduktion des Volumens der PN erreicht werden. Dies wurde in den Zulassungsstudien **KOMET** und **SPRINT** in den Endpunkten „Veränderung der Zielläsion“ bestätigt. Viele Patienten zeigten eine klinisch bedeutsame Verringerung des PN-Volumens, wodurch sich die Krankheitslast reduziert. Bei Patienten, die keine deutliche Reduktion des PN-Volumens aufwiesen, konnte das PN stabilisiert werden und das Tumorwachstum aufgehalten werden.

Selumetinib reduziert die durch PN hervorgerufene Symptomatik und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Neben der Größe beeinflusst vor allem die Lokalisation der PN die Ausprägung der Symptome und die Morbidität. Im Krankheitsverlauf ist ein Fortschreiten des Tumorwachstums mit entsprechender Symptomverschlechterung zu erwarten [17, 46, 47].

Die PN-bedingten Beschwerden sind vielfältig und stark abhängig vom betroffenen Körperbereich. Häufig treten entstellende Deformierungen, therapieresistente Schmerzen sowie funktionelle Einschränkungen auf. Je nach Ausdehnung können PN die Atmung, Blasen- und Darmfunktion, das Sehvermögen oder die Beweglichkeit beeinträchtigen. Insbesondere PN an der Wirbelsäule können zu motorischen Defiziten, Muskelschwäche oder Lähmungen führen. Auch skelettale Veränderungen wie Kleinwuchs, Pseudarthrosen oder Osteoporose sind möglich.

Gerade in der jüngsten Altersgruppe ist die Verfügbarkeit einer wirksamen, systemischen, alters- und gewichtsadaptierten Therapie von besonderer klinischer Relevanz, da PN in frühen Entwicklungsphasen rasch an Volumen zunehmen, funktionelle Beeinträchtigungen verursachen und invasive Eingriffe häufig nicht vertretbar sind. Selumetinib stellt infolge eine gezielte Therapieoption für diese Patientengruppe dar. Die Behandlung kann das Tumorwachstum hemmen, Schmerzen lindern, körperliche Funktionen verbessern und so die Lebensqualität deutlich erhöhen. Vor der Zulassung von Selumetinib war nur eine symptomatische, individuell angepasste Therapie möglich, die häufig unzureichend war.

Im Verhältnis zum klinischen Nutzen werden die UE als akzeptabel und gut behandelbar angesehen

In allen drei Studien konnte bestätigt werden, dass UE, die im Rahmen der Behandlung auftraten, in der Regel erfolgreich behandelt werden konnten. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Selumetinib ist uneingeschränkt positiv für alle Altersgruppen zu bewerten. Selumetinib zeigt auch nach längerer Beobachtungsdauer keine neuen bzw. schwerwiegenden Sicherheitssignale und auftretende UE sind durch die in der Fachinformation beschriebenen Dosisanpassungen gut behandelbar. So weist Selumetinib, insbesondere auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, ein gutes Verträglichkeitsprofil mit gut behandelbaren unerwünschten Ereignissen auf [7].

Fazit zum Zusatznutzen von Selumetinib

Mit Selumetinib steht für Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN eine hoch wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Selumetinib inhibiert selektiv MEK1/2 und hemmt somit wirksam und zuverlässig das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Wachstum der PN. Es handelt sich bei Selumetinib um die erste zugelassene zielgerichtete Therapie, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumorvolumen stabilisiert und reduziert und damit auch wirksam die heterogenen Symptommanifestationen adressiert. Dies ist vor allem für die vorliegende bewertungsrelevante Population der Kinder im Alter von einem Jahr und drei Jahren aufgrund des raschen Wachstums der PN von hoher Bedeutung.

Die klinischen Effekte (volumetrisches Ansprechen der PN, Reduktion der Krankheitslast mit Verbesserungen in Schmerz, Funktion und gesundheitsbezogener Lebensqualität) sind durch klinische Evidenz in älteren pädiatrischen Populationen belegt und werden im Rahmen eines Evidenztransfers auf die Zielpopulation übertragen. Die Voraussetzungen für den Evidenztransfer sind erfüllt: Die Ätiologie ist identisch, das Erkrankungsbild vergleichbar, der Wirkmechanismus altersunabhängig und die systemische Exposition/PK bei alters- und gewichtsadaptierter Dosierung vergleichbar.

Mit Selumetinib wird folglich die hohe Krankheitslast durch die PN-assoziierten Symptome beträchtlich reduziert und auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Das gut kontrollierbare Verträglichkeitsprofil von Selumetinib ermöglicht zudem eine zuverlässige Anwendung bei allen Patienten im Anwendungsgebiet.

Die vorliegende bewertungsrelevante Population kann jetzt statt nur symptomatisch auch kausal therapiert werden, indem den Kindern ab einem Jahr eine altersgerechte Formulierung als Granulat vorliegt. Für die Therapietreue ist eine gut akzeptierte Darreichungsform von zentraler Bedeutung. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sowie des therapeutischen Bedarfes im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet lassen sich folgende Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu Selumetinib treffen:

- Adressierung eines hohen therapeutischen Bedarfes für die Zielpopulation im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren;
- Wirksamkeit in einer Patientenpopulation mit vergleichbarem Erkrankungsbild über alle Altersklassen und mit heterogener Manifestation der Symptomatik in Abhängigkeit von der Lokalisation der PN;
- Deutliche Reduktion des Tumorvolumens, was eine Hemmung des natürlichen Krankheitsverlaufes bedeutet;
- Erzielung eines langanhaltenden Tumoransprechens und damit eine relevante Verbesserung der Entstellung und damit der Stigmatisierung und Folgekomplikationen im Kindes- und Jugendalter;
- Schnell eintretende und signifikante Reduktion der erkrankungsbedingten Schmerzen;
- Klinisch bedeutsame Verbesserungen bei der Symptomatik und Verbesserung der funktionellen Bewertungen;
- Klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität;
- Die Sicherheitsbewertung zeigt ein klassentypisches, überwiegend mild bis moderat ausgeprägtes und durch Dosisanpassungen gut handhabbares Nebenwirkungsprofil ohne neue Sicherheitssignale auch im Rahmen der Langzeitbehandlung;
- Ermöglichen einer wirksamen, systemischen, alters- und gewichtsadaptierten Therapie durch die Verfügbarkeit der Granulatformulierung, sodass jetzt auch Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren von Selumetinib profitieren können;
- Altersunabhängige Wirkung und vergleichbares Ansprechen der Hartkapsel- und Granulatformulierung von Selumetinib;
- Erhöhung der Aussagesicherheit durch kohärente Ergebnisse aus multiplen Evidenzquellen.

Die Evidenz zeigt einen großen therapierelevanten Nutzen über die drei Studien **SPRINKLE**, **SPRINT** und **KOMET** hinweg. Insgesamt ergaben sich ausgeprägte und klinisch relevante Effekte im Hinblick auf den therapierelevanten Nutzen bei gleichzeitig gut steuerbarem Verträglichkeitsprofil. Die Konsistenz dieser Ergebnisse in verschiedenen Altersgruppen stärkt die Aussagekraft des Evidenztransfers und ermöglicht eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens.

Angesichts des hohen therapeutischen Bedarfs in der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von einem Jahr bis unter drei Jahren, der plausibel übertragenen Verbesserungen in Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie der altersgerecht bestätigten Exposition ergibt sich im Rahmen des Evidenztransfers ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Selumetinib in der Zielpopulation.

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.

Sofern Angaben zur Methodik im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Sofern Angaben zur Methodik bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier eingereicht wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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 (das heißt nicht nur solche, die gegebenenfalls 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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 formulieren Sie unabhängig von dem im Verfahren der gemeinsamen klinischen Bewertung definierten Bewertungsumfang die vollständige Fragestellung für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext.

Selumetinib ist seit dem 17. Juni 2021 für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 zugelassen. Die frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V wurde am 3. Februar 2022 abgeschlossen, mit einem Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen und zunächst befristet [3]. Die Entfristung sowie die Bestätigung des nicht quantifizierbaren Zusatznutzens erfolgten am 21. Dezember 2023 [4]. Wie bei anderen Orphan-Arzneimitteln, die sich zunehmend im klinischen Alltag etablieren, wurde auch bei Selumetinib die vom G-BA definierte Umsatzschwelle überschritten. Entsprechend befindet sich dieses Anwendungsgebiet derzeit in einer erneuten Nutzenbewertung [5]. Parallel dazu wurde für ein weiteres Anwendungsgebiet das Nutzenbewertungsverfahren eingeleitet: Am 24. Oktober 2025 wurde die Zulassung von Selumetinib auf erwachsene Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 erweitert [6].

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers betrifft die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Selumetinib (Koselugo®) als Monotherapie bei der Behandlung von **Kindern von einem Jahr bis unter drei Jahren,** da für die Altersgruppen ab drei Jahren, einschließlich Patienten mit Schluckschwierigkeiten, Nutzenbewertungen bereits vorliegen bzw. derzeit anhängig sind [3-6].

Patientenpopulation

Die Zulassungserweiterung von Selumetinib umfasst Patienten von einem Jahr bis unter sieben Jahren und Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1. Die bewertungsrelevante Population für das vorliegende Dossier beschränkt sich auf Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren, da Nutzenbewertungsverfahren für Patienten ab drei Jahren, einschließlich Patienten mit Schluckschwierigkeiten, Nutzenbewertungen bereits vorliegen bzw. derzeit anhängig sind [3-6].

Intervention

Selumetinib wird als Granulatformulierung gemäß Fachinformation oral appliziert, indem es auf weiche Nahrungsmittel gestreut oder mit diesen vermischt eingenommen wird. Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg/m^2 Körperoberfläche (KOF), welche von den Patienten zweimal täglich (BID) (alle zwölf Stunden) einzunehmen ist. Die Dosierung wird basierend auf der KOF individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 2,5 mg-, 5 mg oder 10 -mg-Dosis (gerundet bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg). Es können unterschiedliche Stärken des Selumetinib Granulats kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen (siehe Modul 3 C) [1].

zVT

Zur Festlegung der zVT für Selumetinib zur Behandlung von Patienten im vorliegenden bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet fand kein Beratungsgespräch beim G-BA statt. Es wird auf das Beratungsgespräch vom 8. April 2021 Bezug genommen, in dem die zVT für Selumetinib zur Behandlung von Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen mit

symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 beraten wurde. Hierbei wurde BSC als zVT festgelegt (siehe Modul 3 C) [8].

Zur Behandlung von Kindern von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 wird **BSC** als zVT herangezogen.

Endpunkte

Zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden die patientenrelevanten Endpunkte in der vorliegenden bewertungsrelevanten Population innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets betrachtet. Diese umfassen Endpunkte der Dimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

In Abschnitt 4.2.5.2 findet sich eine vollständige Auflistung der relevanten und im Nutzendossier dargestellten Endpunkte für die Studie **SPRINKLE**.

Die Studien **SPRINT** und **KOMET** waren zulassungsbegründend für Kinder ab drei bis 17 Jahren bzw. für Erwachsene und entsprechen daher nicht den definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Diese Studien werden jedoch aufgrund ihrer Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet unterstützend für einen Evidenztransfer in Abschnitt 4.4.2 herangezogen. Die verwendeten Auswertungen aus den beiden Studien liegen außerdem im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren unter den folgenden Vorgangsnummern vor: 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959, 2025-11-15-D-1265 und 2025-11-15-D-1266 vor [3-6].

Studientyp

Es erfolgt keine Begrenzung der potenziellen Evidenz auf einen bestimmten Studientyp. Klinische Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib in zulassungskonformer Dosierung anhand von patientenrelevanten Endpunkten im vorliegenden Anwendungsgebiet untersuchen, werden unabhängig vom Studientyp in die Untersuchung eingeschlossen. Für die Bewertung des therapeutischen Zusatznutzens von Selumetinib werden grundsätzlich alle Daten dargestellt, die die Grundlage der Zulassungsentscheidung bilden und die beste verfügbare Evidenz darstellen.

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 (zum Beispiel unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Sofern Informationen zu Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Identifikation relevanter Studien zur Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung wurden die nachfolgend aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien definiert. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde eine Suche nach RCT sowie nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Tabelle 4-4: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von RCT (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patienten-population (Indikation)	Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Patientenpopulation, die nicht der bewertungsrelevanten Population[a] entspricht
2	Intervention	Therapie mit Selumetinib gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichs-therapie	BSC	Abweichende Therapie
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Patientenrelevante Endpunkte werden nicht erfasst
5	Studientyp	RCT oder Meta-Analyse von RCT oder systematische Übersichtsarbeiten zu RCT	Nicht randomisierte und nicht kontrollierte Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
6	Publikations-typ	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der VerfO und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstract oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse oder mit unzureichenden Angaben
7	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt.	Nicht zutreffend
8	Publikations-sprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Die vorliegende bewertungsrelevante Population umfasst Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren (vgl. Abschnitt 4.2.1).

Quelle: [1]

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien für die Bewertung von weiteren Untersuchungen (Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patienten-population (Indikation)	Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	Patientenpopulation, die nicht der bewertungsrelevanten[a] Population entspricht
2	Intervention	Therapie mit Selumetinib gemäß Fachinformation	Abweichende Intervention oder Dosierung
3	Vergleichs-therapie	Keine Einschränkung	Nicht zutreffend
4	Endpunkte	Patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit	Patientenrelevante Endpunkte werden nicht erfasst
5	Studientyp (Design)	Nicht-randomisierte klinische Studientypen	Nicht-klinische Studien Tierexperimentelle Studien Pharmakokinetische Modellierungsstudien Case Reports Case Series In-vitro Studien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
6	Publikations-typ	Studienbericht oder andere Berichte über die Studie, welche eine ausreichende Informationsbasis im Sinne der VerfO und damit eine Bewertung der Studie ermöglichen	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten Conference Abstract oder Poster ohne relevante zusätzliche Information gegenüber der zugehörigen Vollpublikation Laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse oder mit unzureichenden Angaben
7	Studiendauer	Die Studiendauer muss für die Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunktes ausreichend sein, wird aber nicht anderweitig eingeschränkt.	Nicht zutreffend
8	Publikations-sprache	Deutsch oder Englisch	Publikationen in anderer Sprache

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Die vorliegende bewertungsrelevante Population umfasst Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren (vgl. Abschnitt 4.2.1).

Quelle: [1]

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).

Sofern Angaben zur Methodik der Informationsbeschaffung im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

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 Recherche

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

Eine bibliografische Recherche 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 Recherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die bibliografische Recherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations) sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren Datenbanken (zum Beispiel EMBASE, PsycINFO et cetera) 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 gegebenenfalls Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (zum Beispiel 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 Recherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (zum Beispiel Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Suche nach RCT

Die systematische Literaturrecherche nach RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die Suche in der Datenbank CENTRAL erfolgte über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages. Die Suchen erfolgten am 17. November 2025. 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 wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® der validierte und in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) empfohlene Wong-Filter und Lefebvre-Filter gemäß Modulvorlage verwendet [48-50]. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Suche nach weiteren Untersuchungen

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® über die Suchoberfläche Ovid® durchgeführt. Die Suche in der Datenbank CENTRAL erfolgte über die Suchoberfläche der Cochrane Library des Wiley Verlages. Die Suchen erfolgten am 17. November 2025. Die systematische Literaturrecherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung.

Es wurden keine zeitlichen oder sprachlichen Einschränkungen vorgenommen. Für die Suche nach weiteren Untersuchungen wurde nicht nach dem Studientyp eingeschränkt. Die Suchstrategien für die Suche nach dem zu bewertenden Arzneimittel sind in Anhang 4-A4 beschrieben und die Ergebnisse der Suche sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken National Library of Medicine (US) Clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Clinical Trials Information System (CTIS) (https://euclinicaltrials.eu/), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (https://clinicaldata.ema.europa.eu) durchgeführt werden.

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) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (zum Beispiel über die bibliografische Recherche 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 (zum Beispiel Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Identifizierung relevanter Studien (RCT/weitere Untersuchungen) wurden die Studienregister clinicaltrials.gov (https://www.clinicaltrials.gov), EU-CTR (www.clinicaltrialsregister.eu) und CTIS (https://euclinicaltrials.eu/) nach relevanten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Die Suchen erfolgten am 17. November 2025 in allen drei Datenbanken.

Die Suche über das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) zur als relevant identifizierten Studie (RCT/weitere Untersuchungen) wurde am 17. November 2025 durchgeführt.

Die Suchstrategien für die Suche in den Studienregistern sind in Anhang 4-B1 (Suche nach RCT) und Anhang 4-B4 (Suche nach weiteren Untersuchungen) beschrieben und die Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1.1.3 und Abschnitt 4.3.2.3.1.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschuss

Die Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Gemeinsamen Bundesausschusses werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 (zum Beispiel über die bibliografische Recherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei 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 Gemeinsamen Bundesausschusses *genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche identifiziert wurden, erfolgte am 17. November 2025. Die Ergebnisse sind in Abschnitt 4.3.1.1.4 und Abschnitt 4.3.2.3.1.4 dargestellt.

[1] Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck 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

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Sofern Angaben zu diesem Abschnitt im EU-Dossier enthalten sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bibliografische Literaturrecherche

Im ersten Schritt wurden die Publikationen bzw. Studien, die in der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, um Duplikate bereinigt. Anschließend wurden die Publikationen bzw. Studien 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, wurde die identifizierte Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien eingeschlossen. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert und unter Angabe der Ausschlussgründe in Anhang 4-C für die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente der bibliografischen Literaturrecherche dargestellt.

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. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert und unter Angabe der Ausschlussgründe in Anhang 4-D für die ausgeschlossenen Studien der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken dargestellt.

Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Nutzenbewertungsverfahren, die durch die Suche identifiziert wurden, wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander geprüft. Bei abweichenden Bewertungen wurde bis zur Konsensfindung diskutiert. Identifizierte Verfahren wurden bei Erfüllung aller Einschlusskriterien in den Studienpool der zu bewertenden Studien aufgenommen.

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 beziehungsweise 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.

Sofern im EU-Dossier die Methodik zur Bewertung der Verzerrungsaspekte hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der in diesem Dossier vorliegenden Studien wurde das Verzerrungspotenzial sowohl endpunktübergreifend (auf Studienebene) als auch endpunktspezifisch untersucht. Die Bewertung der jeweiligen Studien erfolgte auf Basis der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem klinischen Studienbericht (engl. Clinical Study Report, CSR), dem CSP 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.

Von einer hohen Verzerrung musste auch ausgegangen werden, wenn keine ausreichenden Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials vorlagen (z. B. wenn kein Studienbericht, sondern ausschließlich Publikationen vorlagen). Bei unkontrollierten Studien wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse grundsätzlich als hoch bewertet. In bestimmten Fällen kann jedoch aufgrund der Qualität der Studie, der Art des erhobenen Endpunkts und des Ausmaßes des beobachteten Effektes trotz hoher potenzieller Verzerrung eine Aussage mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Eine entsprechende Bewertung erfolgte im Rahmen der Darstellung und Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sowie bei der Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise in Abschnitt 4.4.1.

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

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

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] beziehungsweise STROBE-Statements[4] 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.

Sofern im EU-Dossier eine Beschreibung hinterlegt ist, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien dargestellt sind, und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bei der Zulassungsstudie **SPRINKLE** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie ohne Kontrollgruppe. Diese Studie dient der Beschreibung der Wirksamkeit und Sicherheit unter kontrollierten Bedingungen. Die methodische Bewertung erfolgt auf Grundlage des TREND-Statements und wird auf Basis des CSR, des CSP und des SAP in Anhang 4-E dargestellt.

Für die beiden Studien **SPRINT** und **KOMET,** die für einen Evidenztransfer in Abschnitt 4.4.2 berücksichtigt werden, befindet sich das TREND- bzw. Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement unter den folgenden Vorgangsnummern: 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959, 2025-11-15-D-1265 und 2025-11-15-D-1266 [3-6].

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 (zum

[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.

Beispiel zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien 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 gegebenenfalls verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Sofern Informationen zu Patientencharakteristika, zu in den relevanten Studien erhobenen patientenrelevanten Endpunkten und/oder zu Angaben zu Berechnungsschritten und zur verwendeten Software (insbesondere zum Programmcode) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der einarmigen Phase-I/II-Studie **SPRINKLE** (Datenschnitt: 8. April 2024). Die Analysen für die dargestellten Endpunkte basieren auf der *Safety*-Population (siehe Tabelle 4-41) mit insgesamt 36 Patienten zum aktuell verfügbaren Datenschnitt vom 8. April 2024. Die vorliegende bewertungsrelevante Population wurde im Rahmen der Subgruppenanalysen berücksichtigt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Unterstützend werden für einen Evidenztransfer die Studien **SPRINT** (Datenschnitt: 31. März 2021) und **KOMET** (Datenschnitt: 5. August 2024) im Abschnitt 4.4.2 herangezogen. 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 Datenschnitt (ca. 24 Zyklen nachdem der letzte Studienteilnehmer die Studienmedikation erhalten hat, 17. März 2025) vor. Die Ergebnisse der prädefinierten Analysen zum finalen Datenschnitt werden aus Transparenzgründen ergänzend im Anhang 4-G 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. Es zeigte sich zum finalen Datenschnitt für die Behandlung mit Selumetinib ein gegenüber der randomisierten Studienphase weiterhin positives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Weitergehende Informationen zu den beiden Studien im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens befinden sich unter den Vorgangsnummern 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959, 2025-11-15-D-1265 und 2025-11-15-D-1266 [3-6].

Patientencharakteristika

In der Studie **SPRINKLE** wurden demographische und krankheitsspezifische Charakteristika erhoben, um die in der Studie eingeschlossenen Patienten zu beschreiben. Die berücksichtigten Parameter sind in Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7 beschrieben.

Tabelle 4-6: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie **SPRINKLE**

Studie SPRINKLE	
Alter, Jahre	Mittelwert ± s Median Min–Max
Geschlecht, n (%)	Männlich Weiblich
Abstammung, n (%)	Kaukasisch Schwarz oder Afroamerikanisch Asiatisch Andere Nicht berichtet
Ethnie, n (%)	Hispanisch oder lateinamerikanisch Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch
Land, n (%)	Deutschland Italien Japan Russische Föderation Spanien USA
KOF, m^2	Mittelwert ± s Median Min–Max
KOF, n (%)	≥ 0,40 m^2 bis < 0,50 m^2 ≥ 0,50 m^2 bis < 0,60 m^2 ≥ 0,60 m^2 bis < 0,70 m^2 ≥ 0,70 m^2 bis < 0,90 m^2 ≥ 0,90 m^2 bis < 1,10 m^2 ≥ 1,10 m^2 bis ≤ 1,29 m^2
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [51]	

Tabelle 4-7: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation der Studie **SPRINKLE**

Studie SPRINKLE	
Zeit seit der Diagnose von NF1, Monate	Mittelwert ± s Median Min–Max
Zeit seit der Diagnose „inoperabel“, Monate	Mittelwert ± s Median Min–Max
Diagnostische Kriterien für NF1[a], n (%)	Jegliche Café-au-lait-Flecken Freckling in der Achsel- oder Leistengegend Optikusgliom Zwei oder mehr Lisch-Knötchen, oder zwei oder mehr choroidale Anomalien Ausgeprägte Knochenläsion Heterozygote pathogene NF1-Variante Ein Elternteil mit NF1
Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik[a], n (%)	Jegliche Symptome PN-bezogene Entstellungen Schmerz Motorische Schwäche Atemwegsobstruktion Beeinträchtigung der Blasenfunktion Verlust der Sehkraft Hörverlust Schluckbeschwerden Sprachstörungen Beeinträchtigung der Atmung Beeinträchtigung der Bewegung Andere Symptome
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Hals/Rumpf Kopf Kopf und Hals Rumpf/Extremitäten Rumpf Extremitäten Andere

Studie SPRINKLE	
Lansky Performance Status, n (%)	(100) Voll aktiv, normal (90) Geringfügige Einschränkungen bei körperlich anstrengender Aktivität (80) Aktiv, wird aber schneller müde
Anzahl der Zielläsion Morbiditäten	Mittelwert ± s Median Min–Max
Typ der Morbidität der Zielläsion[a], n (%)	Atemweg Darm/Blase Entstellung Motorisch Schmerzen Visuell Andere
Messbarkeit der Zielläsion, n (%)	Ja
Grund für Inoperabilität des PN[a], n (%)	Umhüllung lebenswichtiger Strukturen durch PN PN in unmittelbarer Nähe zu lebenswichtigen Strukturen Invasivität des PN Hohe Vaskularität des PN Unzumutbares Risiko durch die Vollnarkose Andere
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Patienten können mehrere Antworten geben. Quelle: [51]	

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 3 Abs. 2 und Abs. 1 des 5. Kapitels der VerfO werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit herangezogen [49].

In Abschnitt 4.3.2.3.3 werden die patientenrelevanten Endpunkte der Studie **SPRINKLE** dargestellt, die zum ersten, aktuell verfügbaren Datenschnitt vom 8. April 2024 (Datenschnitt [engl. Data-cut-off, DCO]1) erhoben wurden und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden. Diese werden nachfolgend hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Patientenrelevanz charakterisiert.

Zum DCO2 werden Wirksamkeitsdaten (einschließlich ORR und Lebensqualität) sowie zusätzliche Daten zu PK, Sicherheit/Verträglichkeit und Schmackhaftigkeit ausgewertet. Zum finalen Datenschnitt (DCO3) werden alle Sicherheits- und Verträglichkeitsanalysen mit den nach DCO2 erfassten Daten aktualisiert.

Mortalität

Patientenrelevanz

Die Mortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Symptomatische PN in der NF1 stellen eine schwerwiegende Manifestation der Erkrankung dar, unter welcher die Patienten stark leiden und die deren Lebensqualität stark einschränkt. Patienten mit NF1 haben eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patienten mit NF1 liegt jedoch bei 54 Jahren bis 59 Jahren, sodass in der hier vorliegenden bewertungsrelevanten pädiatrischen Indikation nicht mit einer, gegenüber der Allgemeinbevölkerung, signifikant erhöhten Mortalität zu rechnen ist [23]. Folglich wurde in der vorliegenden Studie die Gesamtmortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben [52].

Operationalisierung und Validität

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

Das Gesamtüberleben wurde im Rahmen einer standardisierten klinischen Datenerhebung erfasst. Sämtliche Untersuchungen und Datensammlungen erfolgten unter Einhaltung der Vorgaben der Good Clinical Practice (GCP). Die Erhebung des Gesamtüberlebens ist eindeutig, objektiv messbar und unterliegt keiner subjektiven Beeinflussung durch die bewertende Person. Somit ist die Validität des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als gegeben anzusehen.

Sicherheit

Patientenrelevanz

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“. Da durch den Endpunkt Sicherheit das Auftreten bzw. die Verringerung von Nebenwirkungen beurteilt werden kann, handelt es sich hierbei um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Operationalisierung und Validität

In der Studie **SPRINKLE** wurden alle unter der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (engl. Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib und bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Selumetinib auftraten oder sich verschlechterten. Im Folgenden werden diese als UE bezeichnet.

Die Kodierung der UE erfolgte gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Version 26.1 und die Einstufung des Schweregrads anhand der National Cancer Institute (NCI) CTCAE Version 5.0.

Die Darstellung der UE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt:

- Jegliche UE
- SUE
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE
- Dosisreduktion aufgrund von UE
- Therapieunterbrechung aufgrund von UE
- UE differenziert nach Schweregrad
    - Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
    - UE CTCAE Grad 3
    - UE CTCAE Grad 4
    - UE CTCAE Grad 5
- UE nach Systemorganklasse (engl. System Organ Class, SOC) und bevorzugter Begriff (engl. Preferred Term, PT), die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens 10 Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens 10 Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens 10 Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv)

Die Dokumentation von UE erfolgte unter Anwendung standardisierter Kodierungssysteme und einer systematischen Schweregradeinstufung. Die Vorgehensweise entspricht internationalen Leitlinien und gewährleistet eine valide Datenerhebung.

Für den Evidenztransfer in Abschnitt 4.4.2 werden die in der Tabelle 4-8 gelisteten Endpunkte berücksichtigt. Die Beschreibungen zur Patientenrelevanz befinden sich unter den Vorgangsnummern 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959, 2025-11-15-D-1265 und 2025-11-15-D-1266 [3-6].

Tabelle 4-8: Eingeschlossene Endpunkte für die Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier

Endpunkte	Studie SPRINKLE	Studie SPRINT	Studie KOMET
Mortalität			
Gesamtmortalität	–[a]	–[a]	–[a]
Morbidität			
Volumenänderung der Zielläsion	–	✓	✓
Ansprechen	–	✓	✓
PFS	–	✓	–
Schmerz	–	✓	✓
Motorfunktion	–	✓	✓
Sehfähigkeit	–	✓	–
Atemfunktion	–	✓	–
Darm- und Blasenfunktion	–	✓	–
Allgemeiner Gesundheitszustand	–	✓	✓
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
PedsQL	–	✓	–[a]
PlexiQoL	–	–	–[a]
Sicherheit			
UE	✓	✓	✓
UE nach SOC/PT	✓	✓	–[a]

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Die Ergebnisse dieses Endpunkts wurden im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren (Vorgangsnummer: 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959, 2025-11-15-D-1265 und 2025-11-15-D-1266) dargestellt, können jedoch aus Gründen nicht oder nur eingeschränkt für den Evidenztransfer in diesem Dossier berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4.2).

4.2.5.3 Metaanalysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Für Metaanalysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Metaanalysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als fünf 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 zum Beispiel Bayes'sche Verfahren, Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle oder das Beta-Binomialmodell[6,7] in Erwägung gezogen werden.

Falls die für eine Metaanalyse 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 Metaanalysen 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 verwendet[8] 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 statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität[9, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (zum Beispiel p-Wert für Heterogenitätsstatistik ≥ 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).

[5] 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.
[6] Lilienthal J, Sturtz S, Schurmann C et al. Bayesian random-effects meta-analysis with empirical heterogeneity priors for application in health technology assessment with very few studies. Res Syn Methods 2024; 15: 275-287.
[7] IQWiG. Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023 [online]. IQWiG, Köln,2023. https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html.
[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.

Beschreiben Sie die für Metaanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sofern Informationen zur eingesetzten Methodik für Metaanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 liegt die einarmige Studie **SPRINKLE** vor. Weitere medizinisch und methodisch vergleichbare Studien stehen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zur Verfügung. Daher kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden, wie sie bei Vorliegen mehrerer geeigneter Studien vorgesehen ist.

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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Sensitivitätsanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im SAP der Studie **SPRINKLE** waren keine Sensitivitätsanalysen prädefiniert.

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 (zum Beispiel 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- beziehungsweise 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 Metaanalysen 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 beziehungsweise –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sofern für die Krankheitsschwere mehrere Definitionen beziehungsweise Operationalisierungen vorliegen, ist eine Auswahl zu begründen. Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, sollten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Die Ergebnisse von Subgruppenanalysen zu den im Studienprotokoll festgelegten Stratifikationsfaktoren sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Grundsätzlich soll für die Definition beziehungsweise Operationalisierung der Subgruppen einschließlich der Trennwerte auf a priori geplante und in Studienunterlagen festgelegte Subgruppenanalysen zurückgegriffen werden.

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 beziehungsweise 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.

Sofern Informationen zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Es wurden keine Subgruppenanalysen für die Studie **SPRINKLE** im CSP präspezifiziert. Für das vorliegende Dossier wurden folgende Subgruppen betrachtet:

Tabelle 4-9: Subgruppen sowie Subgruppenkategorien in der Studie **SPRINKLE**

Subgruppe	**Ausprägung**
Alter	≥ 1 bis < 3 Jahre
	≥ 3 bis < 7 Jahre
Geschlecht	Männlich
	Weiblich
Lansky Performance Status	(100) Voll aktiv, normal
	(90) Geringfügige Einschränkungen bei körperlich anstrengender Aktivität
	(80) Aktiv, wird aber schneller müde
Land	Deutschland
	Italien
	Japan
	Russische Föderation
	Spanien
	USA

Hierbei wurden Subgruppenanalysen nur dann durchgeführt, wenn in jeder Subgruppenkategorie mindestens zehn Patienten in der Studie **SPRINKLE** vorhanden waren.

Dies traf auf die Subgruppenkategorien „Alter" und „Geschlecht" zu. Auf Basis des einarmigen Studiendesigns ist eine Bewertung der Relevanz der Subgruppenanalysen mittels Interaktions-p-Wert nicht möglich. Daher werden alle Subgruppenanalysen deskriptiv im separaten Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Methoden zur Durchführung indirekter Vergleiche entwickelt. 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

Analysemethode darstellen[10]. Eine Ausnahme stellt das Vorliegen eines dramatischen Effekts dar. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher et al. (1997)[11] oder komplexere Netzwerk-Metaanalysen (auch als „MTC Metaanalysen“ oder „Multiple Treatment Metaanalysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Gängige Verfahren für Netzwerk-Metaanalysen sind hierbei Bayes´sche Methoden nach Lu und Ades (2004)[12] sowie frequentistische Methoden nach Rücker (2012)[13].

Zur Durchführung frequentistischer Netzwerk-Metaanalysen hat sich seit einiger Zeit das Programm netmeta[14] etabliert. Wie in paarweisen Metaanalysen sollte auch bei Netzwerk-Metaanalysen standardmäßig ein Modell mit zufälligen Effekten gewählt werden.

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 nur durch Zufall erklärbar ist[15].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators beziehungsweise 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).

[10] 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.
[11] 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.
[12] Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.
[13] Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.
[14] Balduzzi S, Rücker G, Nikolakopoulou A, Papakonstantinou T, Salanti G, Efthimiou O, Schwarzer G. netmeta: An R Package for Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods.
Journal of Statistical Software 2023; 106(2):1-40.
[15] Schöttker B, Lühmann D, Boulkhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

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 gegebenenfalls 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.*
- *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 (gegebenenfalls inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages et cetera; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Sofern Informationen zur zugrunde liegenden Methodik des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

[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.

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

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist in dem jeweiligen Abschnitt des vorliegenden Dossiers darauf zu verweisen.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene und auf Abschnittsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellen- beziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sofern Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt wurden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 4 jeweils zu ergänzen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 4-10: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**	**Studiendauer gegebenenfalls Datenschnitt**	**Therapiearme**
KOMET (NCT04924608)	nein	ja	abgeschlossen	1. Datenschnitt: 26. April 2024 2. Datenschnitt: 5. August 2024 Finale Analyse: 17. März 2025	Intervention: Selumetinib Kapseln 25 mg/m^2 KOF BID Placebo Vergleich: Placebo Kapseln zur Selumetinib-Maskierung (25 mg/m^2 KOF BID)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Tabelle 4-10 geben den Stand zum 17. November 2025 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-11: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
KOMET (NCT04924608)[a]	Abweichende Einschlusskriterien beim Patientenkollektiv. Es sind keine Patienten der bewertungsrelevanten Population in der Studie enthalten. (A1)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
a: Die Studie erfüllt nicht die Ein- und Ausschlusskriterien, wird jedoch aufgrund ihrer Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet unterstützend für einen Evidenztransfer in Abschnitt 4.4.2 herangezogen.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

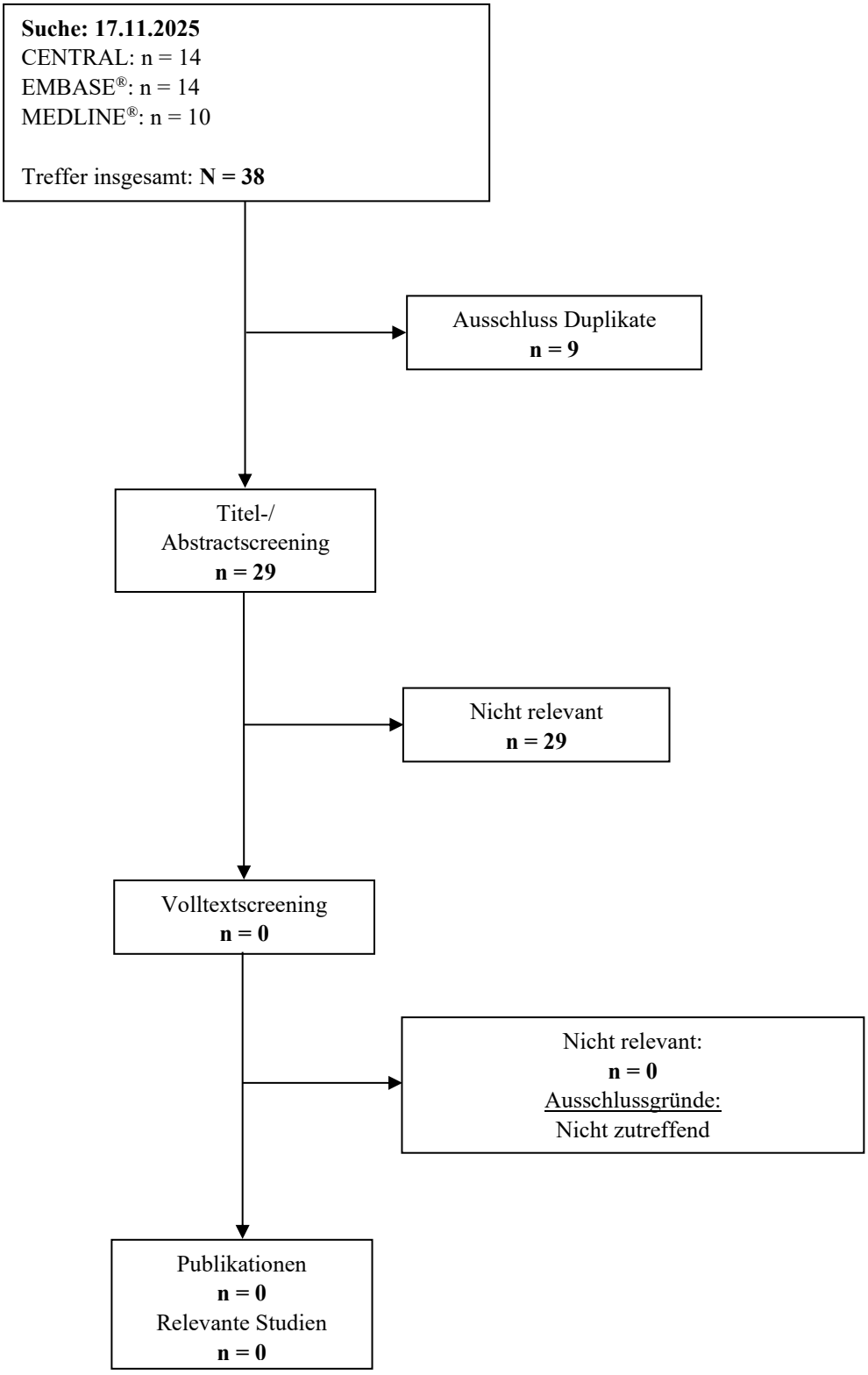

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche wurde am 17. November 2025 durchgeführt und erzielte insgesamt 38 Treffer in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und CENTRAL. Nach Ausschluss der neun Duplikate wurden gemäß Titel und Abstract die verbleibenden 29 Publikationen unter Berücksichtigung der definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) ausgeschlossen. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-12: 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 Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde keine relevante RCT im hier relevanten Anwendungsgebiet mit Selumetinib identifiziert.				
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Tabelle 4-12 geben den Stand für EU-CTR, clinicaltrials.gov, CTIS und EMA zum 17. November 2025 wieder.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-13: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Entfällt, da keine Studien über die bibliografische Literaturrecherche sowie die Studienregister-suche identifiziert wurden.

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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-14: 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)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Es wurde keine relevante RCT im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Selumetinib identifiziert.						

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**<Gruppe 1>**	**<Gruppe 2>**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika zum Beispiel Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase et cetera***
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	**N**	**Alter (Jahre)**	**Geschlecht w/m (%)**	***gegebenenfalls weitere Spalten mit Populationscharakteristika zum Beispiel Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig***
Nicht zutreffend.				

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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 Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-9 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht, im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst drei 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 Metaanalyse 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 inklusive Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-beobachtungen 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 gegebenenfalls adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (zum Beispiel 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 sowie zum Anteil der zensierten Patienten 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Bei MMRM-Analysen handelt es sich um komplexe Auswertungen, die verschiedene Effekte schätzen können. Daher sollten Hypothesen zum Behandlungseffekt und die Modelle möglichst präspezifiziert und Abweichungen davon beschrieben und diskutiert werden. Es sollte beschrieben werden, welche Variable modelliert wird (der erhobene Wert selbst oder die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert [change-from-baseline]). Auch sollte das jeweilige Auswertungsmodell exakt beschrieben werden (feste und zufällige Effekte, bei den entsprechenden Variablen auch die verwendete Skalierung beziehungsweise Merkmals-Kategorisierung, die Kovarianzstruktur und Interaktionsterme). Es muss erkenntlich sein, ob ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu einem festen Zeitpunkt oder als gemittelter Wert über mehrere Zeitpunkte (und welche) geschätzt wurde. Darüber hinaus muss erkenntlich sein, wie viele und welche Erhebungszeitpunkte in das MMRM eingehen (mit Angabe des im Modell verwendeten Variablennamen für die Zeitpunkte, zum Beispiel Visite). Es sollten Angaben zur Anzahl der in die MMRM Auswertung für den Effektschätzer eingegangenen Patientinnen und Patienten und dem Anteil der fehlenden Werte pro Arm und pro Erhebungszeitpunkte gemacht werden. Falls die Erhebungszeitpunkte ab Randomisierung nicht zu gleichen parallelen Zeitpunkten in beiden Studienarmen stattfanden, sondern zum Beispiel infolge von unterschiedlichen Therapieregimen/Therapiezyklendauern zeitlich versetzt stattfanden, kann dies die Validität der Analyse anhand des MMRM-Modell einschränken, welches möglichst parallele Messzeitpunkte voraussetzt. Daher sollten Angaben dazu gemacht werden, wie die Erhebungszeitpunkte den Studienvisiten zugeordnet wurden und wie im Modell damit umgegangen wurde. Sensitivitätsanalysen sollten beschrieben und dargestellt werden.

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 UE sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtrate schwerer UE, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (zum Beispiel gemäß CTCAE ≥ 3 und/oder einer anderen etablierten beziehungsweise validierten indikationsspezifischen Klassifikation).

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 SOCs und PT) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

   – UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
   – Schwere UE (zum Beispiel 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.

Es ist zu beachten, dass bei der Berechnung der Häufigkeiten für die SOC alle PT, auch solche mit einer Häufigkeit unterhalb der vorzulegenden Grenzen, berücksichtigt werden.

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

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (zum Beispiel Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbruch wegen UE) 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, das heißt 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 beziehungsweise eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (zum Beispiel 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 (zum Beispiel Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Metaanalyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (zum Beispiel Patientengruppen) und methodischen (zum Beispiel Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde oder warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Metaanalyse geeignet sind, sollen die Metaanalysen 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 (zum Beispiel Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 <Endpunkt xxx> 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
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-12 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)**
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Metaanalysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Metaanalyse durchgeführt wurde beziehungsweise warum eine Metaanalyse nicht durchgeführt wurde beziehungsweise warum einzelne Studien gegebenenfalls nicht in die Metaanalyse 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.

4.3.1.3.2 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. [19]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (zum Beispiel Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens zehn 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 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 gegebenenfalls posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (zum Beispiel wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den Gemeinsamen Bundesausschuss 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.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren

[16] unbesetzt

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.

Tabelle 4-23: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-24 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.

Tabelle 4-24: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	**Alter**	**Geschlecht**	**<Effektmo-difikator-a>**	**<Effektmo-difikator-b>**	**<Effektmo-difikator-c>**	**<Effektmo-difikator-d>**
Gesamtmortalität						
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

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 drei genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den vier Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien beziehungsweise Daten für eine Metaanalyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Metaanalyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Metaanalyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Metaanalyse durchführen beziehungsweise wenn Sie nicht alle Studien in die Metaanalyse einschließen.

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera).*** *Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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- beziehungsweise 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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus indirekten Vergleichen im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
Nicht zutreffend.					

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 4-26: 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>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Sofern Informationen zur Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-28: 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>
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-19 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-29: 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)
Nicht zutreffend.	

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 Metaanalysen 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.

Sofern eine Darstellung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs entsprechend der oben beschriebenen Vorgaben im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 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.***

Sofern Informationen zu den Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 4-30: 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>
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-30 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

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.

Sofern ein Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte aus nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt ist und dieser Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-31: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

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.

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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 4-33: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Sofern eine Bewertung des Verzerrungspotenzials für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen. Die obenstehende Tabelle 4-24 ist im Dossier unabhängig von den Angaben im EU-Dossier auszufüllen.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- beziehungsweise des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sofern Ergebnisse zu nicht randomisierten vergleichenden Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossier zu verweisen.

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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

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 et cetera).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Recherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Sofern Angaben zur Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind, im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (weitere Untersuchungen), 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 weitere Untersuchungen, 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 weitere Untersuchungen, 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 weitere Untersuchungen, 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 4-34: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer ggf. Datenschnitt**	**Therapiearme**
SPRINKLE (NCT05309668)	ja	ja	laufend	1. Datenschnitt: 8. April 2024[a]	Selumetinib, 25 mg/m^2 KOF BID
SPRINT (NCT01362803)	nein[b]	nein	Phase-I abgeschlossen Phase-II laufend	Phase-I 1. Datenschnitt: 4. Januar 2016 2. Datenschnitt: 29. Juni 2018 Phase-II 1. Datenschnitt: 29. Juni 2018 2. Datenschnitt: 29. März 2019 3. Datenschnitt: 31. März 2021	Phase-I Selumetinib, 20 mg/m^2 KOF, 25 mg/m^2 KOF oder 30 mg/m^2 KOF BID Phase-II Selumetinib, 25 mg/m^2 KOF BID
D1346R00002 (NCT03259633)	nein	ja	abgeschlossen	August 2017 bis zur Zulassung von Selumetinib in den USA im April 2020	Selumetinib, 25 mg/m^2 KOF BID
US Selumetinib Registry (NCT05683678)	nein	ja	abgebrochen	Von Januar 2019 bis November 2024	Selumetinib, 25 mg/m^2 KOF BID

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Ein zweiter Datenschnitt wurde geplant, nachdem alle Patienten die Möglichkeit hatten, 25 Zyklen abzuschließen (oder Selumetinib vorzeitig abzubrechen). Ein dritter Datenschnitt wurde geplant, wenn alle Patienten die Möglichkeit hatten, ihre letzte Untersuchung in der Studie abzuschließen, einschließlich der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung für Patienten im Alter von < 5 Jahren.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
b: Die Studie **SPRINT** ist die Zulassungsstudie für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche (Zulassung: 17. Juni 2021). Mit der durch die Studie **SPRINKLE** ermöglichten Erweiterung auf Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren ist die in **SPRINKLE** untersuchte Population im Kontext der Studie **SPRINT** als anwendungsgebietsübergreifende Indikation einzuordnen. Die Studie **SPRINT** diente als unterstützende Evidenz. Für Patienten im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren lagen in der Studie **SPRINKLE** keine formalen Wirksamkeitsdaten vor. Die Wirksamkeit wurde daher durch eine pädiatrische Extrapolation auf Basis eines Expositions-Matchs zwischen der Referenzpopulation (Kinder ab drei Jahren und Jugendliche; **SPRINT**) und der vorliegenden bewertungsrelevanten Population (Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren; **SPRINKLE**) abgeleitet [7]. Aufgrund ihrer Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet, wird die Studie **SPRINT** unterstützend für einen Evidenztransfer in Abschnitt 4.4.2 herangezogen.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-10 hat, das heißt. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Tabelle 4-10 geben den Stand zum 17. November 2025 wieder.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-10 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Sofern Ausschlussgründe für Studien des pharmazeutischen Unternehmers im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-35: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
SPRINT (NCT01362803)[a]	Die Teilnahme an der Studie **SPRINT** war ab zwei Jahren möglich. Jedoch konnten keine Kinder im Alter von ≥ 2 und < 3 Jahren rekrutiert werden. Daher sind in der Studie **SPRINT** keine Patienten der vorliegenden bewertungsrelevanten Population (ein Jahr bis unter drei Jahren) enthalten. (A1)
D1346R00002 (NCT03259633)	Der Studientyp entspricht nicht den Anforderungen. (A5)[b]

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
US Selumetinib Registry (NCT05683678)	Die Studie wurde abgebrochen. (A6)
a: Studie erfüllt nicht die Ein- und Ausschlusskriterien, wird jedoch aufgrund ihrer Relevanz im vorliegenden Anwendungsgebiet unterstützend für einen Evidenztransfer in Abschnitt 4.4.2 herangezogen. b: Entspricht nicht den Anforderungen an eine wissenschaftliche Studie, da keine wissenschaftliche Fragestellung verfolgt wird. Die Erhebung und Dokumentation der Ergebnisse ist daher nicht zielgerichtet, folgt lokalen Vorgaben und lässt somit keine standardisierte und vollständige Darstellung der Ergebnisse zu. Der primäre Zweck dieser Studie besteht im Zugang zur Behandlung mit Selumetinib, nicht in der systematischen Generierung belastbarer Evidenz.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (das heißt über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Recherche 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 drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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

Sofern Angaben zu Studien aus der bibliographischen Recherche im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

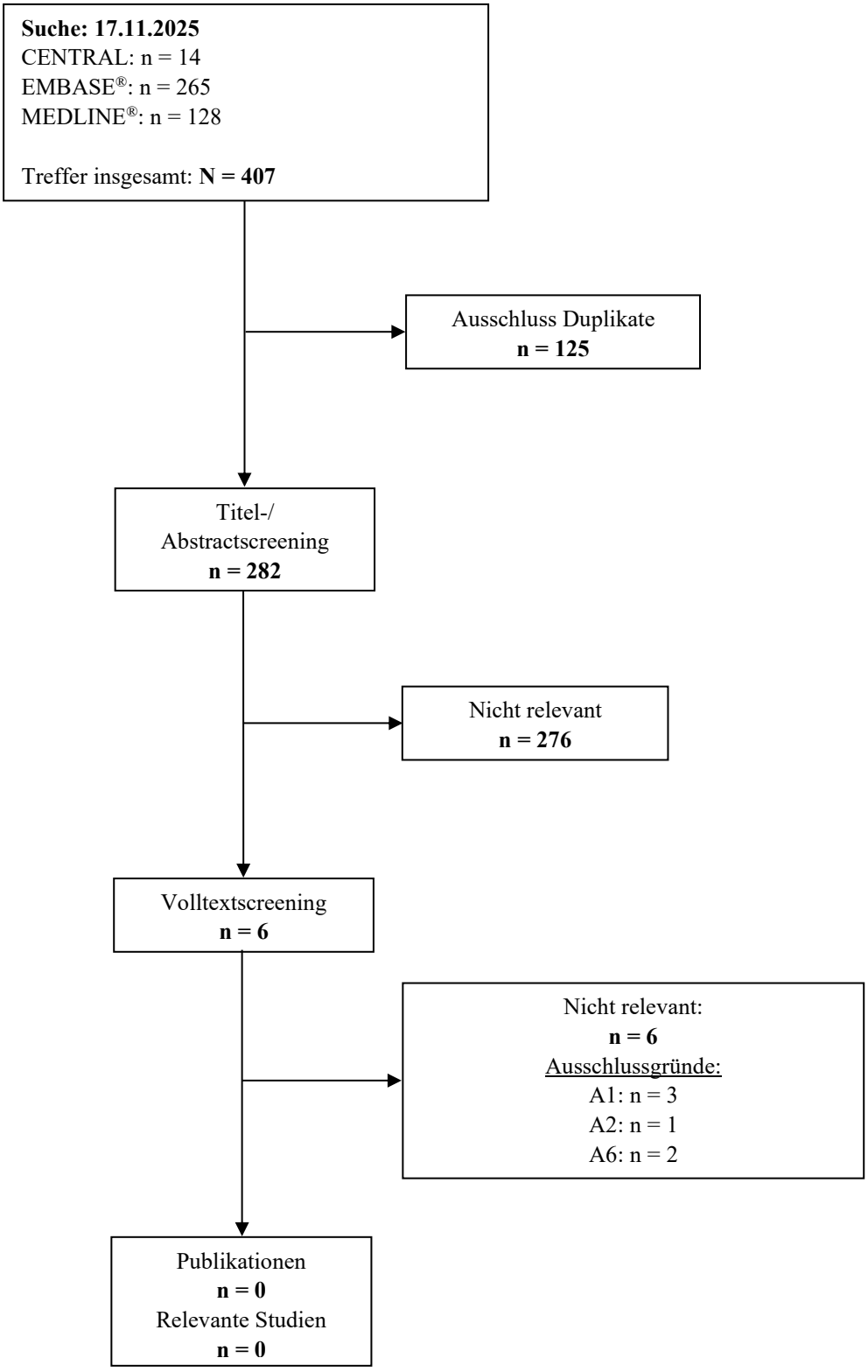

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Recherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliographische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 17. November 2025 in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und CENTRAL durchgeführt. Insgesamt konnten 407 Treffer identifiziert werden, wobei es sich bei 125 Treffern um Duplikate handelte. Von den verbleibenden Treffern wurden 276 Publikationen mittels Titel- und Abstract-Screening ausgeschlossen. Es wurden sechs Publikationen im Volltext geprüft. Keine Publikationen wurden als relevant identifiziert.

4.3.2.3.1.3 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 Studienregiste/Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (zum Beispiel Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse et cetera). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche 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 4-36: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/der Studienergebnis-datenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SPRINKLE (NCT05309668)	**clinicaltrials.gov:** NCT05309668 [53] **EU-CTR:** 2020-005608-20 [54] **CTIS:** 2023-506357-38-00 [55]	ja	nein	laufend
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, das heißt zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Tabelle 4-36 geben den Stand für EU-CTR, clinicaltrials.gov und CTIS zum 17. November 2025 wieder. Die Suche über das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde EMA (https://clinicaldata.ema.europa.eu) zu den als relevant identifizierten Studien wurden am 17. November 2025 durchgeführt, hierbei wurden keine Einträge identifiziert.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (zum Beispiel 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 4-10) und ob die Studie auch durch die bibliografische Recherche beziehungsweise 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 4-37: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Recherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnis-datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden zur Studie **SPRINKLE** keine relevanten Unterlagen auf der Internetseite des G-BA identifiziert.				
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 hat, das heißt. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Sofern Angaben zu Studien aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Tabelle 4-13 geben den Stand zum 17. November 2025 wieder.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen 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. 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 gegebenenfalls 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.

Sofern Angaben zum resultierenden Studienpool aus weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-38: Studienpool – weitere Untersuchungen 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)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
Einarmige Studie ohne zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
SPRINKLE (NCT05309668)	ja	ja	nein	ja [51]	ja [53-55]	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) 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.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge.

d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses.

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.

Sofern Angaben zu den Charakteristika der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

4.3.2.3.2.1 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.

Sofern Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
SPRINKLE (NCT01362803)	Einarmig, offen, Phase-I/II	Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 7 Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN	Selumetinib 25 mg/m^2 BID (N = 36)	Laufend DCO1: 8. April 2024 DCO2 (geplant): Nachdem alle Patienten die Möglichkeit hatten, 25 Zyklen abzuschließen DCO3 (geplant): Nachdem alle Patienten die Möglichkeit hatten, ihre letzte Untersuchung in der Studie abzuschließen, einschließlich der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung für Patienten im Alter von < 5 Jahren	16 Standorte in sieben Ländern (Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Russische Föderation, Spanien und USA) Zeitraum: seit Januar 2022 – laufend (geplantes Studienende April 2028)	Primäre Endpunkte: • PK von Selumetinib • Sicherheit und Verträglichkeit Sekundäre Endpunkte: • Schmackhaftigkeit • PK von Selumetinib und dem N-Desmethyl-Selumetinib-Metaboliten • ORR Explorative Endpunkte: • PFS, DOR, TTP und TTR • PedsQL • Bayley-III Screening Test zur Beurteilung von Sprache, motorischen Fähigkeiten und kognitiven Funktionen bei Patienten ab < 3,5 Jahren • DAS-II-Test zur Beurteilung von Sprache und kognitiven Funktionen bei Patienten ab ≥ 3,5 Jahren • Beery VMI zur Beurteilung der motorischen Fähigkeiten bei Patienten im Alter ab

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over et cetera>	**Population** <relevante Charakteristika, zum Beispiel Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <gegebenenfalls Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
						≥ 3,5 Jahren • Standardmäßige neurologische Untersuchung • FLACC • Selbstberichteter FPS-R • Elternberichteter GIS-pNF für Schmerzsymptome • Elternberichteter GIC-pNF • Elternberichtete Schmerzmittelumfrage

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Ein am niederländischen Studienzentrum rekrutierter Patient bestand das Screening nicht und erhielt keine Behandlung. Das Zentrum wurde anschließend geschlossen. Weitere Patienten wurden dort nicht eingeschlossen. Die restlichen Patienten wurden an insgesamt 15 Studienzentren rekrutiert.

Quelle: [51]

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Selumetinib**	**ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.**
SPRINKLE	Selumetinib 25 mg/m^2 BID	Andere Medikamente, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten als notwendig erachtet werden, können nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden. 22,2 % (8/36) der Patienten gaben zum DCO1 an, zuvor andere Medikamente eingenommen zu haben. Alle Patienten erhielten mindestens ein zulässiges Begleitmedikament. Art und Häufigkeit, der während der Studie zum DCO1 verabreichten Begleitbehandlungen waren in allen Kohorten ähnlich und repräsentativ für die Behandlungen, die den Patienten in der Zielpopulation üblicherweise verschrieben werden. Die am häufigsten (≥ 25 % der Patienten in der Gesamtpopulation) verwendeten anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassen von Arzneimitteln waren Anilide, andere Emollientien und Schutzmittel (jeweils 14 Patienten [38,9 %]); andere Antibiotika zur topischen Anwendung (13 Patienten [36,1 %]); starke Kortikosteroide (Gruppe III) (10 Patienten [27,8 %]); Propionsäurederivate (12 Patienten [33,3 %]); Penicilline mit erweitertem Wirkspektrum (9 Patienten [25,0 %]); und probiotische Antidiarrhoika (9 Patienten [25,0 %]). Die folgenden Medikamente waren nicht erlaubt: • Andere Prüfpräparate • Andere MEK-Inhibitoren • Andere systemische NF1-PN-Target-Behandlungen • Strahlentherapie • Wachstumsfaktoren • Bluttransfusion (Erythrozyten oder andere Blutprodukte) • Multivitamine mit Vitamin E (nur bei Behandlung mit der Granulatformulierung erlaubt) • Pflanzliche Präparate oder Medikamente, die als starke oder mäßige Induktoren von CYP3A4 oder als starke oder mäßige Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2C19 bekannt sind
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [51, 52]		

Tabelle 4-41: Analyse-Set der Studie **SPRINKLE**

Analyse-Set	**Definition**
***Safety*-Population**	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten haben.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [51]	

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulation aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SPRINKLE		**N = 36[a]**	**N = 13[b]**
Alter, Jahre	Mittelwert ± s	3,8 ± 1,7	1,5 ± 0,5
	Median	3,9	1,0
	Min–Max	1,1–7,0	1,0–2,0
Geschlecht, n (%)	Männlich	22 (61,1)	6 (46,2)
	Weiblich	14 (38,9)	7 (53,8)
Abstammung, n (%)	Kaukasisch	22 (61,1)	10 (76,9)
	Schwarz oder Afroamerikanisch	1 (2,8)	0
	Asiatisch	5 (13,9)	1 (7,7)
	Andere	4 (11,1)	1 (7,7)
	Nicht berichtet	4 (11,1)	1 (7,7)
Ethnie, n (%)	Hispanisch oder lateinamerikanisch	4 (11,1)	1 (7,7)
	Nicht Hispanisch oder lateinamerikanisch	32 (88,9)	12 (92,3)
Land, n (%)	Deutschland	9 (25,0)	3 (23,1)
	Italien	9 (25,0)	4 (30,8)
	Japan	4 (11,1)	1 (7,7)
	Russische Föderation	2 (5,6)	0
	Spanien	8 (22,2)	3 (23,1)
	USA	4 (11,1)	2 (15,4)
KOF, m^2	Mittelwert ± s	0,65 ± 0,13	0,52 ± 0,05
	Median	0,64	0,53
	Min–Max	0,42–0,97	0,42–0,62
KOF, n (%)	≥ 0,40 m^2 bis < 0,50 m^2	2 (5,6)	2 (15,4)
	≥ 0,50 m^2 bis < 0,60 m^2	11 (30,6)	10 (76,9)
	≥ 0,60 m^2 bis < 0,70 m^2	11 (30,6)	1 (7,7)
	≥ 0,70 m^2 bis < 0,90 m^2	10 (27,8)	0
	≥ 0,90 m^2 bis < 1,10 m^2	2 (5,6)	0
	≥ 1,10 m^2 bis ≤ 1,29 m^2	0	0

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
a: Gesamtpopulation (Kinder von einem Jahr bis unter sieben Jahren).
b: Bewertungsrelevante Population (Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren).
Quelle: [7, 51]

Tabelle 4-43: Krankheitsspezifische Charakteristika der Studienpopulation aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie SPRINKLE		**N = 36[a]**	**N = 13[b]**
Zeit seit der Diagnose von NF1, Monate	Mittelwert ± s	28,5 ± 20,1	13,8 ± 11,1
	Median	25,8	9,3
	Min–Max	1,6–74,6	1,6–32,8
Zeit seit der Diagnose „inoperabel“, Monate	Mittelwert ± s	16,3 ± 17,9	8,2 ± 10,7
	Median	7,3	3,3
	Min–Max	0,4–62,4	0,4–32,8
Diagnostische Kriterien für NF1[c], n (%)	Jegliche Café-au-lait-Flecken	36 (100)	13 (100)
	Freckling in der Achsel- oder Leistengegend	20 (55,6)	5 (38,5)
	Optikusgliom	10 (27,8)	3 (23,1)
	Zwei oder mehr Lisch-Knötchen, oder zwei oder mehr choroidale Anomalien	3 (8,3)	0
	Ausgeprägte Knochenläsion	3 (8,3)	1 (7,7)
	Heterozygote pathogene NF1-Variante	22 (61,1)	10 (76,9)
	Ein Elternteil mit NF1	11 (30,6)	5 (38,5)
Von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik[c], n (%)	Jegliche Symptome	36 (100)	13 (100)
	PN-bezogene Entstellungen	25 (69,4)	7 (53,9)
	Schmerz	16 (44,4)	5 (38,5)
	Motorische Schwäche	3 (8,3)	1 (7,7)
	Atemwegsobstruktion	8 (22,2)	4 (30,8)
	Beeinträchtigung der Blasenfunktion	1 (2,8)	1 (7,7)
	Verlust der Sehkraft	4 (11,1)	1 (7,7)
	Hörverlust	2 (5,6)	0
	Schluckbeschwerden	2 (5,6)	1 (7,7)
	Sprachstörungen	1 (2,8)	1 (7,7)
	Beeinträchtigung der Atmung	2 (5,6)	1 (7,7)
	Beeinträchtigung der Bewegung	5 (13,9)	0
	Andere Symptome	3 (8,3)	1 (7,7)

Studie SPRINKLE		N = 36[a]	N = 13[b]
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	Hals/Rumpf	3 (8,3)	1 (7,7)
	Kopf	7 (19,4)	4 (30,8)
	Kopf und Hals	10 (27,8)	5 (38,5)
	Rumpf/Extremitäten	6 (16,7)	2 (15,4)
	Rumpf	6 (16,7)	1 (7,7)
	Extremitäten	3 (8,3)	0
	Andere	1 (2,8)	0
Lansky Performance Status, n (%)	(100) Voll aktiv, normal	25 (69,4)	11 (84,6)
	(90) Geringfügige Einschränkungen bei körperlich anstrengender Aktivität	3 (8,3)	0
	(80) Aktiv, wird aber schneller müde	8 (22,2)	2 (15,4)
Anzahl der Zielläsion Morbiditäten	Mittelwert ± s	3 ± 4	2 ± 1
	Median	2	2
	Min–Max	1–27	1–3
Typ der Morbidität der Zielläsion[c], n (%)	Atemweg	9 (25,0)	4 (30,8)
	Darm/Blase	1 (2,8)	1 (7,7)
	Entstellung	26 (72,2)	7 (53,9)
	Motorisch	8 (22,2)	1 (7,7)
	Schmerzen	16 (44,4)	5 (38,5)
	Visuell	4 (11,1)	1 (7,7)
	Andere	3 (8,3)	2 (15,4)
Messbarkeit der Zielläsion, n (%)	Ja	36 (100)	13 (100)
Grund für Inoperabilität des PN[a], n (%)	Umhüllung lebenswichtiger Strukturen durch PN	28 (77,8)	11 (84,6)
	PN in unmittelbarer Nähe zu lebenswichtigen Strukturen	28 (77,8)	9 (69,2)
	Invasivität des PN	27 (75,0)	9 (69,2)
	Hohe Vaskularität des PN	12 (33,3)	3 (23,1)
	Unzumutbares Risiko durch die Vollnarkose	2 (5,6)	1 (7,7)
	Andere	2 (5,6)	0

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Gesamtpopulation (Kinder von einem Jahr bis unter sieben Jahren).

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

c: Patienten können mehrere Antworten geben.

Quelle: [51]

Tabelle 4-44: Expositionsdauer in der Studie **SPRINKLE**

Studie SPRINKLE		**N = 36[b]**	**N = 13[c]**
Expositionsdauer[a], Tage	Mittelwert ± s	355 ± 195	240 ± 123
	Median	330	224
	Min–Max	83–771	85–421

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Datenschnitt: 8. April 2024

a: Expositionsdauer = Datum der letzten Dosis, bei der die Dosis > 0 mg betrug, oder Datum des Todes, wenn der Patient vor Behandlungsende verstorben ist – Datum der ersten Dosis + 1.

b: Gesamtpopulation (Kinder von einem Jahr bis unter sieben Jahren).

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

Quelle: [51]

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.

Machen Sie Angaben zu verabreichten Folgetherapien nach Abbruch der Studienmedikation (bei onkologischen Fragestellungen zusätzlich auch separate Angaben zur ersten Folgetherapie).

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 (das heißt 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.

Sofern Informationen zu den eingeschlossenen Studien im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Studiendesign

Die Studie **SPRINKLE** ist eine einarmige, offene Phase-I/II-Studie zur Festlegung des Dosierungsschemas und der Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und PK von Selumetinib als Granulatformulierung bei Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1. Die Studie wird von AstraZeneca AB gesponsert. Die Patienten wurden an 16 Standorten in sieben Ländern (Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Russische Föderation, Spanien und Vereinigte Staaten von Amerika [engl. United States of America, USA]) in die Studie aufgenommen. Ein am niederländischen Studienzentrum rekrutierter Patient bestand das Screening nicht und erhielt keine Behandlung. Das Zentrum wurde anschließend geschlossen. Weitere Patienten wurden dort nicht eingeschlossen.

Die Studie umfasst drei Kohorten: Globale Kohorte 1 mit Patienten im Alter von vier bis unter sieben Jahren; globale Kohorte 2 mit Patienten im Alter von einem Jahr bis unter vier Jahren und eine japanische Kohorte mit Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren. Der Studienablauf unterteilt sich in das Screening, die Behandlungsphase und die Langzeit-Sicherheitsüberwachung. Das Screening dauerte bis zu 28 Tage. In der Behandlungsphase erhalten die Patienten mindestens 25 Zyklen Selumetinib. Die Studie wird mit einer Langzeit-Sicherheitsüberwachung abgeschlossen.

Das primäre Ziel der Studie **SPRINKLE** ist die Bestimmung der PK von Selumetinib nach der Verabreichung der Granulatformulierung, sowie die Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit. Zu den sekundären Zielen gehören die Beurteilung der Schmackhaftigkeit des Granulats, die weitere Bewertung der PK von Selumetinib und dem N-Desmethyl-Selumetinib-Metaboliten nach Verabreichung der Granulatformulierung und die Bewertung der Wirksamkeit von Selumetinib durch Beurteilung der ORR.

Behandlung

Die Patienten erhalten mindestens 25 Zyklen Selumetinib, wobei ein Zyklus jeweils 28 ± 3 Tage umfasst. Das Dosierungsschema wurde in der Dosisfindungsphase festgelegt. Das Granulat wird alle zwölf Stunden mit 25 mg/m² verabreicht. Patienten mit einer KOF zwischen 1,10 m² und 1,29 m², die mindestens drei Zyklen mit dem Granulat abgeschlossen haben, werden zum Wechsel auf die Kapsel-Darreichungsform ermutigt. Anschließend erfolgt eine Langzeitüberwachung der Sicherheit.

Studiendauer

Nach Abschluss der Behandlungsphase erfolgt eine Langzeit-Sicherheitsüberwachung. Während des gesamten Zeitraums der Langzeit-Sicherheitsüberwachung können die Patienten eine Behandlung mit Selumetinib fortsetzen, sofern sie nach Ansicht des Prüfarztes einen klinischen Nutzen davon haben. Die Langzeit-Sicherheitsüberwachung erfolgt bis zum Erreichen des Alters von fünf Jahren oder bis zum Beginn einer alternativen systemischen NF1-PN-Behandlung, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintritt. Eine Sicherheitsüberprüfung wird 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienintervention für alle Patienten durchgeführt. Die folgenden Kriterien machen einen Abbruch der Behandlung erforderlich:

- Fortschreiten der Krankheit nach Entscheidung des Prüfarztes
- Feststellung des Prüfarztes, dass der Patient nicht mehr von der Studienintervention profitiert
- Ein UE, das nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors eine weitere Verabreichung kontraindiziert
- Jedes UE, das gemäß den Richtlinien zur Dosisanpassung die Kriterien für einen Abbruch der Studienteilnahme bei behandlungsbedingten Nebenwirkungen erfüllt
- Entscheidung des Patienten. Der Patient kann die Behandlung jederzeit ohne Beeinträchtigung weiterer Behandlungen abbrechen. Ein Abbruch der Behandlung bedeutet nicht automatisch den Austritt aus der Studie – die Teilnahme (z. B. zur Sicherheitsüberwachung) kann fortgesetzt werden, sofern nicht ausdrücklich die Einwilligung zur weiteren Teilnahme an sämtlichen Studienuntersuchungen und -bewertungen widerrufen wird
- Schwere Verletzungen des klinischen Studienprotokolls nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors
- Schwangerschaft
- Beginn einer systemischen Therapie für NF1-PN, einschließlich eines anderen Prüfpräparats
- Andere Medikamente, die für die Sicherheit und das Wohlbefinden des Patienten als notwendig erachtet werden, können nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht werden (z. B. Anilide, Antibiotika, Penicilline etc., siehe Tabelle 4-40). Andere Prüfpräparate, andere MEK-Inhibitoren, andere systemische NF1-PN-Zielbehandlungen, Strahlentherapie, Wachstumsfaktoren, Bluttransfusionen, Multivitamine mit Vitamin E (nur bei Behandlung mit der Granulatformulierung erlaubt) und pflanzliche Präparate oder Medikamente, die als starke oder mäßige Induktoren von Cytochrom (CYP)3A4 oder als starke oder mäßige Inhibitoren von CYP3A4 und CYP2C19 bekannt sind, sind nicht erlaubt.

Zurzeit liegt ein Datenschnitt (DCO1) vor. Der DCO1 wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten die Möglichkeit hatten, drei Behandlungszyklen abzuschließen. Die Durchführung einer zweiten Analyse (DCO2) ist geplant, nachdem alle Patienten die Möglichkeit hatten, 25 Zyklen abzuschließen. Die Durchführung einer abschließenden Analyse (DCO3) ist geplant, wenn alle Patienten die Möglichkeit hatten, ihre letzte Untersuchung in der Studie abzuschließen, einschließlich der langfristigen Sicherheitsnachbeobachtung für Patienten im Alter von < 5 Jahren. Die Studie endet, sobald der letzte Patient die letzte Studienbehandlung abgeschlossen hat (25 Zyklen á 28 ± 3 Tage).

Studienpopulation und Patientencharakteristika zu Baseline

In der Studie **SPRINKLE** wurden 39 Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1 aufgenommen. Drei Patienten erfüllten die Zulassungskriterien nicht und erhielten keine Behandlung. Die restlichen 36 Patienten wurden in die *Safety*-Population aufgenommen und begannen die Behandlung mit Selumetinib (siehe Tabelle 4-41).

Bis zum vorliegenden Datenschnitt vom 8. April 2024 (DCO1) verblieben 35 Patienten (97,2 %) in der Studie, es gab keine Abbrüche. Ein Patient (2,8 %) hat die Studie bereits abgeschlossen.

In die Studie wurden 22 Jungen (61,1 %) und 14 Mädchen (38,9 %) eingeschlossen. Die Patienten kamen aus Deutschland (9/36, 25 %), Italien (9/36, 25 %), Japan (4/36, 11,1 %), der Russischen Föderation (2/36, 5,6 %), Spanien (8/36, 22,2 %) und den USA (4/36, 11,1 %). Bei Baseline betrug das durchschnittliche Alter 3,8 Jahre (1,1 bis 7,0 Jahre). Im Mittel lag die Zeit von der NF1 Diagnose bis zur Studienbehandlung bei 28,5 Monaten (1,6 bis 74,6 Monate) und die Zeit von der Diagnose „inoperabel“ bis zur Studienbehandlung bei 16,3 Monaten (0,4 bis 62,4 Monate). Die PN waren im Bereich Hals/Rumpf (3/36, 8,3 %), Kopf (7/36, 19,4 %), Kopf und Hals (10/36, 27,8 %), Rumpf/Extremitäten (6/36, 16,7 %), Rumpf (6/36, 16,7 %), Extremitäten (3/36, 8,3 %) und andere (1/36, 2,8 %) lokalisiert. Bei 25 Patienten (69,4 %) lag der Lansky Performance Status im Bereich „voll aktiv, normal“. Drei Patienten (8,3 %) berichteten über geringfügige Einschränkungen bei körperlich anstrengenden Aktivitäten, während acht Patienten (22,2 %) zwar aktiv waren, jedoch schneller ermüdeten.

Die Gründe für die Inoperabilität des PN waren die Umhüllung lebenswichtiger Strukturen durch PN (28/36, 77,8 %), unmittelbare Nähe des PN zu lebenswichtigen Strukturen (28/36, 77,8 %), Invasivität des PN (27/36, 75,0 %), hohe Vaskularität des PN (12/36, 33,3%), unzumutbares Risiko durch die Vollnarkose (2/36, 5,6 %) und andere (2/36, 5,6 %).

Bei allen Patienten (100 %) traten PN-bedingte Symptome auf, insbesondere PN-bezogene Entstellung (25/36, 69,4 %), Schmerzen (16/36, 44,4 %), Motorische Schwäche (3/36, 8,3 %), Atemwegsobstruktion (8/36, 22,2 %), Beeinträchtigung der Blasenfunktion (1/36, 2,8 %), Verlust der Sehkraft (4/36, 11,1 %), Hörverlust (2/36, 5,6 %), Schluckbeschwerden (2/36, 5,6 %), Sprachstörungen (1/36, 2,8 %), Beeinträchtigung der Atmung (2/36, 5,6 %), Beeinträchtigung der Bewegung (5/36, 13,9 %) und andere (3/36, 8,3%; vgl. Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43).

Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnitts betrug die mittlere Expositionsdauer unter Selumetinib 355 Tage (siehe Tabelle 4-44).

Die Charakterisierung der Studienpopulation, krankheitsspezifische Charakteristika sowie die Expositionsdauer für die vorliegende bewertungsrelevante Population (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) sind in Tabelle 4-42, Tabelle 4-43 und Tabelle 4-44 dargestellt und sind unter Berücksichtigung von altersbedingten Unterschieden, wie

beispielsweise die Körperoberfläche, vergleichbar zur Gesamtpopulation (ein Jahr bis unter sieben Jahren) in der Studie **SPRINKLE**.

Bis zum Zeitpunkt des DCO1 erfolgte bei keinem Patienten ein Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE. Entsprechend wurde keine PN bezogene Folgetherapie erfasst (siehe Anhang 4-G).

Endpunkte

Als primäre Endpunkte werden die AUC_{0-12} von Selumetinib nach Verabreichung einer Einzeldosis und die Sicherheit und Verträglichkeit in Bezug auf UE erhoben. Zusätzlich werden als sekundäre Endpunkte Schmackhaftigkeit, weitere Bewertungen der PK von Selumetinib und dem N-Desmethyl-Selumetinib-Metaboliten nach Verabreichung der Granulatformulierung und die ORR erhoben.

Zum DCO1 erfolgten Analysen der PK, Schmackhaftigkeit und Sicherheit und Verträglichkeit. Zum DCO2 werden Wirksamkeitsdaten (einschließlich ORR und Lebensqualität) sowie zusätzliche Daten zu PK, Sicherheit/Verträglichkeit und Schmackhaftigkeit ausgewertet. Zum finalen Datenschnitt (DCO3) werden alle Sicherheits- und Verträglichkeitsanalysen mit den nach DCO2 erfassten Daten aktualisiert. Die Analysen basieren auf dem PK-Analyse-Set und der *Safety*-Population mit insgesamt 36 Patienten.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie **SPRINKLE** wird an 15 Standorten in Deutschland, Italien, Japan, in der Russischen Föderation, Spanien und den USA durchgeführt; drei der Studienzentren befinden sich in Deutschland (Hamburg, München und Tübingen). Alle Studienzentren zeichnen sich durch große Expertise in der Behandlung von Patienten mit NF1 aus. Der Versorgungsstandard in der Studie entspricht dem Stand der medizinischen Wissenschaft. Der Großteil der Studienteilnehmer (61,1 %) waren bei Baseline kaukasischer Abstammung, was dem Großteil der deutschen Bevölkerung entspricht. 25 % der Patienten wurden in Deutschland behandelt. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen auf die Studienergebnisse auswirken. Unter Berücksichtigung der mit der Übertragbarkeit klinischer Studien auf die Versorgungspraxis verbundenen Unsicherheiten sind die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

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.

Sofern Angaben zu den Ergebnissen aus weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	**Mortalität**	**Sicherheit**
	Gesamtmortalität	**Unerwünschte Ereignisse**
SPRINKLE	ja	ja
Datenschnitt: 8. April 2024		

4.3.2.3.3.1 Endpunktkategorie: Mortalität – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-46: Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtmortalität“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINKLE	Der Endpunkt Gesamtmortalität wurde anhand der Gesamtzahl an aufgetretenen Todesfällen, welche unter der Behandlung einschließlich der Nachbeobachtungszeit (+ 30 Tage) oder der Visite bei Behandlungsende (je nachdem, was zuletzt eintrat) aufgetreten sind, operationalisiert. Die Erhebung fand mittels UE mit Todesfolge statt. <u>Erhebung</u> UE wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Selumetinib erhoben. <u>Auswertung</u> Für den Endpunkt Gesamtmortalität werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis der *Safety*-Population dargestellt (siehe Tabelle 4-41).
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [51], Anhang 4-G	

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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bei der Studie **SPRINKLE** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO ist eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte für nicht randomisierte Studien nicht durchzuführen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial anzunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand der *Safety*-Population ausgewertet (siehe Tabelle 4-41). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtmortalität wird daher als niedrig eingestuft.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINKLE **Datenschnitt: 8. April 2024**	**Safety-Population** **N = 36**
Gesamtmortalität	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Ereignisse	0/36 (0,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Das in dieser Tabelle verwendete Analyse-Set ist in Tabelle 4-41 beschrieben. Quelle: [51]	

In der Studie **SPRINKLE** sind unter der Behandlung mit Selumetinib keine Todesfälle aufgetreten (siehe Tabelle 4-47).

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

Für den Endpunkt lagen Ergebnisse aus einer relevanten Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie **SPRINKLE** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.1 Endpunktkategorie: Sicherheit – weitere Untersuchungen

4.3.2.3.3.1.1 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Sofern Informationen zur Operationalisierung des jeweiligen Endpunkts im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts „Unerwünschte Ereignisse“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
SPRINKLE	Es wurden alle UE erfasst, die ab dem Zeitpunkt der ersten Dosis Selumetinib auftraten. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 26.1 oder aktueller und die Einstufung des Schweregrads anhand der NCI CTCAE Version 5.0. Ein UE gilt als SUE, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: • Tod • Ein lebensbedrohlicher UE • Ein UE, das zu einer stationären Aufnahme oder zur Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes führt • Eine anhaltende oder erhebliche Behinderung bzw. eine wesentliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, alltägliche Lebensverrichtungen auszuführen • Eine angeborene Anomalie bzw. ein Geburtsfehler • Medizinisch bedeutsame Ereignisse, die den Patienten gefährden oder eine medizinische Behandlung notwendig machen, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern Die Darstellung der UE erfolgt sowohl für die Gesamtraten als auch kategorisiert nach Schweregrad. Folgende Analysen werden dargestellt: • Jegliche UE • SUE • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE • Dosisreduktion aufgrund von UE • Therapieunterbrechung aufgrund von UE • UE differenziert nach Schweregrad o Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) o UE CTCAE Grad 3 o UE CTCAE Grad 4 o UE CTCAE Grad 5 • UE nach SOC und PT, die bei ≥ 10 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens zehn Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem Behandlungsarm aufgetreten sind • SUE nach SOC und PT, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmer oder bei mindestens 10 Studienteilnehmer und bei mindestens ≥ 1 % der Studienteilnehmer in einem

	Behandlungsarm aufgetreten sind • Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE (SOC-/PT-Ebene; deskriptiv) Erhebung UE wurden ab der ersten Gabe der Studienmedikation bis einschließlich 30 Tage nach der Einnahme der letzten Dosis Selumetinib erhoben. Auswertung Für den Endpunkt UE werden die Anzahl an Patienten mit Ereignis einschließlich Häufigkeiten deskriptiv auf Basis des *Safety*-Population dargestellt (siehe Tabelle 4-41).
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Quelle: [51]	

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.

Sofern eine Bewertung der Verzerrungsaspekte für den jeweiligen Endpunkt im EU-Dossier hinterlegt ist und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein soll, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Bei der Studie **SPRINKLE** handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO ist keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte für nicht randomisierte Studien durchzuführen, sondern es ist ein hohes Verzerrungspotenzial auszunehmen.

Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand der *Safety*-Population ausgewertet (siehe Tabelle 4-41). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die Bestimmung der UE erfolgt anhand MedDRA und die Einstufung des Schweregrads entsprechend der NCI CTCAE Kriterien. Demnach erfolgt die Klassifikation der UE nach standardisierten Kriterien als schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) oder SUE. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE wird daher als niedrig eingestuft.

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.

Sofern Ergebnisse der weiteren Untersuchungen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Gesamtraten UE

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINKLE **Datenschnitt: 8. April 2024**	***Safety*-Population** **N = 36**
Gesamtraten UE	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Jegliche UE	36/36 (100,0)
SUE	2/36 (5,6)
Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE	0/36 (0,0)
Dosisreduktionen aufgrund von UE	0/36 (0,0)
Therapieunterbrechungen aufgrund von UE	11/36 (30,6)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Das in dieser Tabelle verwendete Analyse-Set ist in Tabelle 4-41 beschrieben. Quelle: [51], Anhang 4-G	

In der Studie **SPRINKLE** trat zum Datenschnitt vom 8. April 2024 bei allen Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE auf. Bei 5,6 % der Studienpopulation (2/36) wurde ein SUE beobachtet (siehe Tabelle 4-49).

Eine Dosisreduktion aufgrund von UE war bei keinem Patienten erforderlich. Bei 30,6 % der Patienten (11/36) war eine Therapieunterbrechung notwendig. Alle Patienten konnten die Behandlung fortsetzten, und kein Patient brach die Behandlung mit Selumetinib ab (siehe Tabelle 4-49).

In der Studie **SPRINKLE** wurde das Auftreten neuer Symptome oder das Fortschreiten bestehender Symptome von PN bei NF1 als Fortschreiten der Erkrankung und nicht als UE betrachtet. Ereignisse, die eindeutig auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen waren, wurden während der Studie nicht als UE gemeldet [52]. Aus diesem Grund wurde auf Analysen der UE-Gesamtraten unter Ausschluss von erkrankungsbezogenen Ereignissen verzichtet.

Gesamtraten UE differenziert nach Schweregrad

Tabelle 4-50: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtraten UE differenziert nach Schweregrad“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINKLE **Datenschnitt: 8. April 2024**	***Safety*-Population** **N = 36**
Gesamtraten UE differenziert nach Schweregrad	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)	4/36 (11,1)
UE CTCAE Grad 3	4/36 (11,1)
UE CTCAE Grad 4	0/36 (0,0)
UE CTCAE Grad 5	0/36 (0,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Das in dieser Tabelle verwendete Analyse-Set ist in Tabelle 4-41 beschrieben. Schweregrad beurteilt nach CTCAE Version 5.0. Quelle: [51], Anhang 4-G	

Bei 11,1 % der Patienten (4/36) trat mindestens ein schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf. Alle diese Ereignisse waren von CTCAE Grad 3. UE CTCAE Grad 4 oder Grad 5 traten im Verlauf der Studie nicht auf (siehe Tabelle 4-50).

UE nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT bei ≥ 10 % der Patienten“ aus der Studie **SPRINKLE** – weitere Untersuchungen

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINKLE **Datenschnitt: 8. April 2024**	***Safety*-Population** **N = 36**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Jegliche UE	36/36 (100,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	31/36 (86,1)
Follikulitis	9/36 (25,0)
Gastroenteritis	5/36 (13,9)
Nasopharyngitis	6/36 (16,7)
Paronychie	16/36 (44,4)
Rhinitis	6/36 (16,7)
Infektion der oberen Atemwege	14/36 (38,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	9/36 (25,0)
Anämie	8/36 (22,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12/36 (33,3)

Studie	**Selumetinib 25 mg/m² BID**
SPRINKLE **Datenschnitt: 8. April 2024**	***Safety*-Population** **N = 36**
UE nach SOC und PT (bei ≥ 10 % der Patienten)	**Anzahl Patienten, n/N (%)**
Rhinorrhö	4/36 (11,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29/36 (80,6)
Abdominalschmerz	5/36 (13,9)
Diarrhö	14/36 (38,9)
Stomatitis	5/36 (13,9)
Erbrechen	14/36 (38,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	33/36 (91,7)
Alopezie	8/36 (22,2)
Trockene Haut	17/36 (47,2)
Ekzem	14/36 (38,9)
Änderungen der Haarfarbe	6/36 (16,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21/36 (58,3)
Ermüdung	6/36 (16,7)
Fieber	17/36 (47,2)
Untersuchungen	12/36 (33,3)
Aspartataminotransferase erhöht	4/36 (11,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	11/36 (30,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10/36 (27,8)
Psychiatrische Erkrankungen	4/36 (11,1)
Erkrankungen des Nervensystems	4/36 (11,1)
Augenerkrankungen	4/36 (11,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4/36 (11,1)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Das in dieser Tabelle verwendete Analyse-Set ist in Tabelle 4-41 beschrieben. Quelle: [51], Anhang 4-G	

Im Beobachtungszeitraum traten bei allen Patienten UE auf (vgl. Tabelle 4-49). In der Studie **SPRINKLE** traten in den folgenden SOC und den zugehörigen PT bei mindestens 10 % der Patienten Ereignisse auf. In der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen traten die PT Follikulitis, Gastroenteritis, Nasopharyngitis, Paronychie, Rhinitis und Infektion der oberen Atemwege auf. In der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems wurde das PT Anämie beobachtet. In der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums trat das PT Rhinorrhö auf. In der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts traten die PT Abdominalschmerz, Diarrhö, Stomatitis und Erbrechen auf. In der SOC

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes wurden die PT Alopezie, Trockene Haut, Ekzem und Änderungen der Haarfarbe beobachtet. In der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten die PT Ermüdung und Fieber auf. In der SOC Untersuchungen traten die PT Aspartataminotransferase erhöht und Kreatinphosphokinase im Blut erhöht auf (siehe Tabelle 4-51).

In den SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Psychiatrische Erkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Augenerkrankungen und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen traten bei mindestens 10 % der Patienten unerwünschte Ereignisse auf. Für diese SOC haben keine PT die 10 %-Schwelle erreicht (siehe Tabelle 4-51).

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

Im Beobachtungszeitraum berichteten vier Patienten schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) (vgl. Tabelle 4-50). Bei zwei dieser Patienten (5,6 %) traten Ereignisse in der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen auf. Die beiden anderen Patienten erlitten schwere UE, die jeweils anderen SOC zugeordnet wurden. Kein PT trat bei 5 % und mehr der Patienten auf.

Lediglich die SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen überschritt mit 5,6 % die Relevanzschwelle von 5 %. Auf Ebene der PT wurde diese Schwelle nicht erreicht. Damit zeigten sich nur vereinzelte, nicht PT-spezifische Häufungen schwerer UE [51].

SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten

Während des Beobachtungszeitraums traten bei zwei Patienten SUE auf (vgl. Tabelle 4-49). Die jeweiligen Ereignisse entfielen auf unterschiedliche SOC und PT. In keinem Fall wurde damit die 5 %-Schwelle innerhalb einer einzelnen SOC oder eines PT erreicht.

Aufgrund der geringen Fallzahl und der verteilten Zuordnung über verschiedene SOC und PT ergeben sich keine Hinweise auf eine gehäufte oder spezifische Belastung durch SUE [51].

Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE nach SOC und PT

In der Studie **SPRINKLE** hat kein Patient die Behandlung mit Selumetinib abgebrochen (siehe Tabelle 4-49).

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

Für den Endpunkt lagen Ergebnisse aus einer relevanten Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Eine Meta-Analyse konnte nicht durchgeführt werden.

Wie in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 beschrieben, sind die Ergebnisse der Studie **SPRINKLE** auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.2.3.3.2 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.***

Sofern Informationen beziehungsweise Ergebnisse zu durchgeführten Subgruppenanalysen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Entsprechend den Vorgaben der G-BA-Modulvorlage und der Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodik sollen potenzielle Effektmodifikatoren mittels Interaktionstests ($p < 0,05$) untersucht werden [56]. Da Interaktionstests in einarmigen Studien nicht durchführbar sind, werden die Subgruppenanalysen zur Studie **SPRINKLE** (siehe Abschnitt 4.2.5.5) im Anhang 4-G deskriptiv dargestellt.

Das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens (Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren) liegt im Rahmen der Subgruppenanalysen (Subgruppe: Alter, Ausprägung: ≥ 1 bis < 3 Jahre) vor. Die Ergebnisse zu den dargestellten Endpunktkategorien Mortalität und Sicherheit zeigen ein sehr ähnliches Bild zu den Auswertungen der Gesamtpopulation. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert (siehe Anhang 4-G).

Die Subgruppenergebnisse der im Rahmen des Evidenztransfers herangezogenen Studien **SPRINT** und **KOMET** befinden sich unter den Vorgangsnummern 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959, 2025-11-15-D-1265 und 2025-11-15-D-1266 [3-6] sowie im Anhang 4-G.

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

Selumetinib wurde am 09. Januar 2026 für Patienten ab einem Jahr bis unter sieben Jahren und ältere Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 zugelassen. Zur Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens der vorliegenden bewertungsrelevanten Population (Kinder ab einem Jahr bis unter drei Jahren) wird die Zulassungsstudie **SPRINKLE** herangezogen. Darüber hinaus werden für einen Evidenztransfer die Studien **SPRINT** und **KOMET** berücksichtigt (Vorgangsnummern: 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959, 2025-11-15-D-1265 und 2025-11-15-D-1266) [3-6].

Die vorgelegte einarmige Zulassungsstudie wird nach der VerfO des G-BA der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zugeordnet. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellten Analysen und die daraus abgeleiteten Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens basieren methodisch auf dem IQWiG-Methodenpapier 8.0 [56].

Wie in Abschnitt 4.2.4 ausgeführt, können trotz erhöhtem potenziellen Verzerrungsrisiko in begründeten Fällen verlässliche Aussagen getroffen werden, sofern Studienqualität, Endpunktwahl und beobachtete Effektgröße dies tragen.

Studienqualität

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Die Studie **SPRINKLE** ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase-I/II-Studie. Auf Basis der Modulvorlage und VerfO ist keine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte für nicht randomisierte Studien durchzuführen. In einem einarmigen Studiendesign kann die Erzeugung einer Randomisierungssequenz, die verdeckte Gruppenzuteilung sowie auch die Verblindung der Studienteilnehmer des Prüfarztes hinsichtlich der Intervention nicht erfolgen. Im CSR gab es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden auch keine sonstigen das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren identifiziert (siehe Anhang 4-F).

Validität der Endpunkte

Für einarmige Studien ist gemäß VerfO und Methodenpapier von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen. Je nach Art des Endpunktes und der Größe des beobachteten Effektes können dennoch Aussagen mit hoher Aussagesicherheit abgeleitet werden. Für die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens wurden im vorliegenden Dossier etablierte sowie patientenrelevante Endpunkte berücksichtigt. Die Endpunkte wurden

in der Studie standardisiert erhoben und bewertet. Die Patientenrelevanz der eingeschlossenen Endpunkte wurde in Abschnitt 4.2.5.2 begründet. Die Erhebungs- und Messinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind ausreichend validiert. So wird das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für alle Endpunkte als niedrig eingestuft. Die Ergebnissicherheit dieser Endpunkte wird durch das einarmige Studiendesign nicht reduziert.

Für das einarmige Studiendesign der Studie **SPRINKLE** mit niedrigen Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird die Aussagekraft der vorgelegten Nachweise mit „Anhaltspunkt“ bewertet.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens kommt das CHMP zu dem Ergebnis, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen (Studie **SPRINT**) auf die vorliegende bewertungsrelevante Population der Kinder ab einem Jahr übertragen werden kann (Studie **SPRINKLE**). Zusätzlich zur Evidenz für Kinder ab drei Jahren und Jugendlichen, wird die Evidenz für erwachsene Patienten herangezogen (Studie **KOMET**). Die Grundlagen für diesen Evidenztransfer werden nachfolgend in Abschnitt 4.4.2 erläutert und kritisch diskutiert.

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, das heißt, 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 gegebenenfalls nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Zulassungserweiterung von Selumetinib, dessen Grundlage die Studie **SPRINKLE** darstellt, umfasst Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren und ältere Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1. Die vorliegende bewertungsrelevante Population für dieses Dossier bezieht sich auf Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren, da für die Altersgruppe ab drei Jahren, einschließlich Patienten mit Schluckschwierigkeiten, Nutzenbewertungen bereits vorliegen bzw. derzeit anhängig sind [3-6].

Die Zulassungsstudie **SPRINKLE** mit Kindern im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren liefert für das vorliegende bewertungsrelevante Anwendungsgebiet wesentliche Informationen zur Ableitung des Zusatznutzens. Zur Erweiterung und Absicherung der Aussagekraft erfolgt ein strukturierter Evidenztransfer aus angrenzenden Populationen, unter Berücksichtigung von Vergleichbarkeit der Krankheitsmerkmale, Endpunkte und Therapiebedingungen. Hierbei werden Daten aus der einarmigen Studie **SPRINT** (Kinder ab drei Jahren und Jugendliche) sowie aus der randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie **KOMET** (erwachsene Patienten) herangezogen. Die Kombination der Ergebnisse aus der Studie **SPRINKLE** mit dem populationsübergreifenden Evidenztransfer stärkt die Grundlage für die Einordnung des Zusatznutzens im vorliegenden bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet der Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren.

Die Studien **SPRINT** und **KOMET** dienten als unterstützende Evidenz im Rahmen des vorliegenden EMA-Zulassungsverfahrens. Für Patienten im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren lagen in der Studie **SPRINKLE** keine formalen Wirksamkeitsdaten vor. So wurde die Wirksamkeit durch eine pädiatrische Extrapolation auf Basis eines Expositions-Matchs zwischen der Referenzpopulation (Kinder ab drei Jahren und Jugendliche; **SPRINT**) und der Zielpopulation (Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren; **SPRINKLE**) abgeleitet [7]. Gemäß der EU-Verordnung Nr. 1901/2006 und dem Paper Structured Guidance on the Use of Extrapolation der EMA, zur Anwendung von Extrapolation bei der Entwicklung von Arzneimitteln für Kinder, können Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Erwachsenen auf Jugendliche und Kinder übertragen werden [9, 10]. Dies ist auch in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V verankert und die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in § 5 Abs. 5a der AM-NutzenV dargelegt [11].

Der im vorliegenden Dossier dargestellte Evidenztransfer umfasst die Übertragung von Daten aus Studien von Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen (Studie **SPRINT**) sowie von erwachsenen Patienten (Studie **KOMET**), jeweils mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1, auf Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1.

Für einen Evidenztransfer wird eine angemessene Vergleichbarkeit zwischen den Populationen vorausgesetzt. Das Konzept der Vergleichbarkeit beruht dabei auf den folgenden Kriterien:

1. Identische Ursache der Erkrankung und vergleichbares Erkrankungsbild
2. Vergleichbare PK
3. Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit

Im Folgenden wird die Vergleichbarkeit für die genannten Populationen diskutiert, um den Zusatznutzen für die Population im vorliegenden Anwendungsgebiet mithilfe eines Evidenztransfers abzuleiten:

Kriterium 1: Identische Ursache der Erkrankung und vergleichbares Erkrankungsbild

Im Anwendungsgebiet werden Patienten mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN behandelt. Ziel dieser Darstellung ist es, für den Evidenztransfer zu belegen, dass die Ursache der Erkrankung sowie das klinische Erkrankungsbild von Patienten im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren hinreichend mit dem Erkrankungsbild von Patienten ab drei Jahren, und Jugendlichen sowie von Erwachsenen vergleichbar sind.

Die genetische Ursache von NF1 ist unabhängig vom Alter kongruent: pathogenetische Varianten im NF1-Gen führen zu einer Dysregulation der Ras/MAPK-Signalwege, die die Tumorentstehung und -progression bei allen Betroffenen determinieren [12-14].

PN sind angeborene, häufig bereits embryonal angelegte Läsionen, die sich bevorzugt im frühen Kindesalter manifestieren und durch infiltratives, progressives und unvorhersehbares Wachstum charakterisiert sind [14-16]. Es ist unwahrscheinlich, dass sich entwickelte PN von allein zurückbilden, oder dass PN-assoziierte Symptome ohne Intervention abnehmen [17, 18]. Symptome von NF1 können unter anderem Café-au-Lait-Flecken, Optikus-Gliome, Freckling, Läsionen und/oder PN sein [19]. Zunehmendes PN-Volumen steht altersübergreifend in Zusammenhang mit patientenrelevanten Morbiditäten (z. B. Schmerzen, Funktionsverlust, neurologische Defizite, Kompression von Atemwegen/Gefäßen) [17].

Das klinische Erkrankungsbild von PN umfasst in beiden Altersgruppen (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren sowie für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche) ein vergleichbares Spektrum an Lokalisationen (z. B. Kopf/Hals, paraspinal, orbital) und Symptomdomänen (Schmerz, funktionelle Einschränkungen, neurologische Ausfälle) [13, 15, 20]. Die revidierten NF1-Diagnosekriterien bestätigen PN zudem als charakteristisches Krankheitsmerkmal mit klinischer Relevanz über das gesamte Altersspektrum [19]. Bei Kleinkindern (von einem bis unter drei Jahren) sind dieselben Kategorien klinisch erkenn- und beurteilbar und sie werden altersgerecht erfasst (z. B. klinische Untersuchung, bildgebende Volumetrie, beobachter- bzw. betreuerbasierte Symptomberichte) und sind hinsichtlich Patientenrelevanz mit den Zielgrößen in älteren Populationen konsistent [13, 15, 17].

Eine operative Entfernung ist aufgrund des infiltrativen Wachstums, der Verzahnung mit und der Nähe zu vitalen Strukturen sowie der geringen Chance auf vollständige Resektion häufig nicht möglich. Zudem werden nach chirurgischen Eingriffen hohe Rezidivraten berichtet [15, 18, 20]. Die Einstufung als inoperable erfolgt altersunabhängig anhand einheitlicher Kriterien (Gefährdung lebenswichtiger Strukturen, nicht vertretbare Morbidität bei Resektion, erwartete Unvollständigkeit mit hohem Rezidivrisiko) [15, 18]. Entsprechend werden symptomatische PN in allen Altersgruppen nach klinischen Maßstäben definiert (z. B. anhaltender Schmerz, Funktionsverlust, neurologische Zeichen, drohende/manifestierte Kompression) und durch altersadäquate Verfahren erhoben [13, 15, 17, 20].

Altersassoziierte Unterschiede in der Wachstumsdynamik (z. B. im frühen Kindesalter teils raschere Volumenzunahmen) sind beschrieben, ändern jedoch weder die Ätiologie noch das klinische Spektrum relevanter Morbiditäten. Sie begründen primär einen erhöhten Therapiebedarf im Kleinkindalter und dürfen nicht als Effektmodifikatoren missverstanden werden, die die Übertragbarkeit eines pharmakologischen Wirkmechanismus infrage stellen [16, 20]. Die verfügbare Evidenz zeigt somit ein vergleichbares Erkrankungsbild bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren, Kindern ab drei Jahren, sowie Jugendlichen und Erwachsenen mit symptomatischen, inoperablen PN, wobei Volumen-Morbiditäts-Beziehungen und Therapieziele (Symptomreduktion, Funktionsgewinn, Vermeidung von Kompression) altersübergreifend konsistent sind [17].

Nach derzeitigem Kenntnisstand und auf Grundlage der genannten Quellen, ist Kriterium 1 erfüllt. Die NF1-Ätiologie ist identisch und das klinische Spektrum ist altersübergreifend vergleichbar, und die Operationalisierung von „inoperabel“ und „symptomatisch“ erfolgt nach gleichartigen klinischen Kriterien in allen Altersgruppen [13-20]. Dies stützt den Evidenztransfer von der Referenzpopulation (Kinder ab drei Jahren, Jugendliche und Erwachsene) auf die Zielpopulation (Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) im Sinne der AMNOG Systematik.

Kriterium 2: Vergleichbare Pharmakokinetik

Der Wirkstoff Selumetinib gehört zu den Proteinkinase-Inhibitoren. Konkret handelt es sich um einen ATP-unabhängigen MEK1/2-Inhibitor. Durch die Bindung an MEK1/2 inhibiert Selumetinib die enzymatische Aktivität von MEK1/2, wodurch auch die Phosphorylierung und die Aktivierung von ERK1/2 verhindert wird. Selumetinib blockiert mit MEK1/2 einen nachgeschalteten Effektor von Ras [21]. Selumetinib hemmt somit die durch die NF1 Mutation hervorgerufene übermäßige Zellteilung [22], welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumorvolumen reduziert bzw. stabilisiert und somit auch die Symptommanifestationen ursächlich wirksam behandeln kann.

Im Rahmen der Studie **SPRINKLE** wird neben der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit in erster Linie die PK von Selumetinib als Granulatformulierung bei Kindern ab einem Jahr bis unter sieben Jahren untersucht. Das Ziel der Studie, eine adäquate, körpergewichtsangepasste Dosierung von Selumetinib zu identifizieren, wurde erreicht. Während des EMA-Zulassungsverfahrens wurden zur Bewertung der Daten integrierte

PopPK-Analysen vorgelegt, in denen die PK-Daten beider Formulierungen kombiniert und zusammen mit Expositions-Wirkungs-Analysen aus den UE der Studie **SPRINKLE** ausgewertet wurden. Es wurde eine Extrapolation der Wirksamkeitsdaten auf Patienten im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren vorgenommen [7]. Aufgrund der vergleichbaren AUC-Werte für die systemische Exposition zwischen den Formulierungen, der ähnlichen Pathophysiologie bei Patienten im Alter von ≥ ein bis ≤ 18 Jahren, dem gleichen Wirkmechanismus sowie der vergleichbaren Ansprechrate über die Altersgruppen hinweg in der Studie **SPRINT** (Phase-II, Stratum 1) ist die Gabe von Hartkapsel- oder Granulatformulierung als klinisch äquivalent wirksam anzusehen (siehe Modul 2) [7]. Daraus ist abzuleiten, dass bei Kindern im Alter von einem bis unter sieben Jahren klinische Effekte zu erwarten sind, die den in der Population ab drei Jahren bis einschließlich Jugendalter beobachteten entsprechen. Die PK bei Kindern im Alter von einem bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 ist mit derjenigen bei Erwachsenen sowie bei Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen vergleichbar. **Damit ist auch das Kriterium 2 für einen zulässigen Evidenztransfer als erfüllt anzusehen.**

Kriterium 3: Vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit

Für die vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit werden die zum jeweiligen aktuellen Datenschnitt verfügbaren Ergebnisse der Studien **SPRINKLE** (Datenschnitt: 8. April 2024), **SPRINT** (Datenschnitt: 31. März 2021) und **KOMET** (Datenschnitt: 5. August 2024; siehe Abschnitt 4.2.5.2 bezüglich des finalen Datenschnittes) herangezogen. Die Studien **SPRINT** und **KOMET** sind bereits Gegenstand von vorangegangenen bzw. laufenden Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib (Vorgangsnummern: 2021-08-15-D-714, 2023-07-01-D-959, 2025-11-15-D-1265 und 2025-11-15-D-1266). Die Studie **SPRINKLE** wird derzeit in einem laufenden Verfahren aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. € Umsatzschwelle gemäß § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V unterstützend herangezogen (Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1265) [3-6]. Die Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit der Studie **SPRINKLE** sind im Abschnitt 4.3.2.3.3 dargelegt. Nachfolgend findet sich eine zusammenfassende Übersicht der Ergebnisse, einschließlich einer Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens.

Eine einheitliche zVT stellt ein wesentliches methodisches Kriterium für die Bewertung der Übertragbarkeit von Evidenz zwischen verschiedenen Populationen dar. Im vorliegenden Kontext wurde für alle relevanten Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib, einschließlich der Verfahren bei Kindern ab drei Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1, jeweils BSC als zVT festgelegt. Ein Evidenz-transfer ist daher hinsichtlich der zwischen den betrachteten Patientenpopulationen einheitlichen zVT sachgerecht.

Die Studien **SPRINKLE** sowie **KOMET** wurden an Standorten in Deutschland durchgeführt. Die Patienten wurden von in Deutschland praktizierenden Ärzten behandelt, die mit den spezifischen Gegebenheiten des deutschen Versorgungssystems vertraut sind. Eine Diskrepanz zwischen dem klinischen Setting und der realen Versorgungssituation erscheint daher unwahrscheinlich. Es liegen keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen

einzelnen Bevölkerungsgruppen signifikant auf die Studienergebnisse auswirken. Insgesamt kann daher – unter Berücksichtigung der allgemeinen Unsicherheiten bei der Übertragung klinischer Studiendaten in die Versorgungspraxis – davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind.

Eine Übersicht der wesentlichen Studienergebnisse von Selumetinib für die patientenrelevanten Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit aus den Studien **SPRINKLE** ist in Tabelle 4-52, **SPRINT** in Tabelle 4-53 und **KOMET** in Tabelle 4-54 dargestellt.

Tabelle 4-52: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene** – Mortalität und Sicherheit aus der Studie **SPRINKLE**

Endpunkt	**Studie SPRINKLE (N = 36)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**
Mortalität	
Gesamtmortalität	*Ereignisse* *n/N (%)*
	0/36 (0,0)
Sicherheit	
UE	*UE* *n/N (%)*
	36/36 (100,0)
	SUE *n/N (%)*
	2/36 (5,6)
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) *n/N (%)*
	4/36 (11,1)
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *n/N (%)*
	0/36 (0,0)
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. Datenschnitt: 8. April 2024	

Tabelle 4-53: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene** – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit aus der Studie **SPRINT**

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**
Mortalität	
Gesamtmortalität	*Ereignisse* *n/N (%)*
	0/36 (0,0)
Morbidität	
Tumoransprechen	
Volumenänderung der Zielläsion	*Beste erreichte prozentuale Volumenreduktion* *Mittelwert ± s* *Median*
	-26,51 ± 13,563 -27,85
	Anzahl der Patienten mit einer Verringerung ≥ 20 % (%)
	77,1
Ansprechen	*ORR* *n/N (%) [95 %-KI]*
	34/50 (68,0) [53,3; 80,5]
	BOR *n/N (%)*
	Vollständiges Ansprechen: 0/50 (0,0) Bestätigtes partielles Ansprechen: 34/50 (68,0) Unbestätigtes partielles Ansprechen: 3/50 (6,0) Stabile Erkrankung: 11/50 (22,0) Krankheitsprogression: 0/50 (0,0) Nicht beurteilbar: 2/50 (4,0)
	TTR *n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*
	34/50 (68,0) 8,0 [4,0; 8,0]
	DOR *n/N (%)*
	Ansprechen mit nachfolgender Progression oder Tod: 8/34 (23,5) Ansprechen ohne Progression bis zum Datenschnitt: 26/34 (76,5)

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**
PFS	*n/N (%)* *Median (Monate), Zyklen [95 %-KI]*
	Progression: 10/50 (20,0) Progressionsfrei bis zum Datenschnitt: 40/50 (80,0) Median: n. e. [n. e.; n. e.]
Schmerzen	
NRS-11	*Schmerz des von den Patienten bestimmten PN* *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 7/7 (100,0) [59,0; 100,0] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 0/7 (0,0) [0,0; 41,0]
	NRS-11 – Schmerz des vom Prüfarzt bestimmten PN *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
	NRS-11 – Gesamttumorschmerz *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 1/7 (14,3) [0,4; 57,9]
	NRS-11 – Sonstige Schmerzen *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 Punkte): 4/6 (66,7) [22,3; 95,7] Verschlechterung (≥ 2 Punkte): 2/6 (33,3) [4,3; 77,7]
Zeit bis zur Schmerzlinderung	*Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) ohne erhöhte Schmerzmittelgabe* *n/N (%)* *Median (Monate) [95 %-KI]*
	14/34 (41,2) 1,87 [1,74; 3,55]
	Schmerzlinderung (≥ 2 Punkte) oder verringerte Schmerzmittelgabe *n/N (%)* *Median (Monate) [95 %-KI]*
	15/34 (44,1) 3,71 [1,87; n. e.]
PII	*PII –Selbstberichtet (8–18 Jahre)* *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 12/31 (38,7) [21,8; 57,8] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 5/31 (16,1) [5,5; 33,7]

Endpunkt	Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID
	PII – Elternberichtet (5–18 Jahre) *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,9 Punkte): 25/45 (55,6) [40,0; 70,4] Verschlechterung (≥ 0,9 Punkte): 9/45 (20,0) [9,6; 34,6]
Motorfunktion	
PROMIS	*PROMIS – Selbstberichtet (8–18 Jahre)* *n/N (%)*
	Mobilität Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 6/22 (27,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 3/22 (13,6)
	Obere Extremitäten Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 7/21 (33,3) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 5/21 (23,8)
	PROMIS – Elternberichtet (5–7 Jahre) *n/N (%)*
	Mobilität Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 4/8 (50,0) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 1/8 (12,5)
	Obere Extremitäten Verbesserung (≥ 4,8 Punkte): 3/8 (37,5) Verschlechterung (≥ 4,8 Punkte): 0/8 (0,0)
MMT	*MMT – Gesamt* *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 2/30 (6,7) [0,8; 22,1] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/30 (3,3) [0,1; 17,2]
	MMT – Unilateral obere Extremität *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/11 (9,1) [0,2; 41,3] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/11 (0,0) [0,0; 28,5]
	MMT – Unilateral untere Extremität *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 1/12 (8,3) [0,2; 38,5] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/12 (0,0) [0,0; 26,5]
	MMT – Bilateral obere Extremitäten *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/6 (0,0) [0,0; 45,9] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 1/6 (16,7) [0,4; 64,1]

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**
	MMT – Bilateral untere Extremitäten *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,75 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
ROM	*ROM – Gesamt* *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 97,73 ± 168,154
	ROM – Unilateral untere Extremität *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -4,00 ± 50,107
	ROM – Unilateral obere Extremität *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 123,00 ± 181,054
	ROM – Bilateral untere Extremität *Mittelwert ± s*
	Keine ausreichenden Daten für die Analyse zu Zyklus 49 verfügbar
	ROM – Bilateral obere Extremität *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 199,67 ± 225,567
Grooved Pegboard-Test	*Grooved Pegboard Test – Z-Score – PN beeinträchtigte Hand* *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,39 ± 1,646
Greifkraft und Schlüsselgriff	*Greifkraft – linke Hand (in kg)* *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 10,09 ± 16,103
	Greifkraft – rechte Hand (in kg) *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: 13,06 ± 15,412
	Schlüsselgriff – unilateraler PN – beeinträchtigte Hand (in kg) *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 37 gegenüber Baseline: 6,19 ± 9,457
Beinlängen-diskrepanz	*Unterschied in der Beinlänge (cm)* *Mittelwert ± s*
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: -1,01 ± 1,387

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**
Sehfähigkeit	*Sehtest – HOTV-Tafel – rechtes Auge* *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/5 (20,0) [0,5; 71,6]
	Sehtest – HOTV-Tafel – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/5 (0,0) [0,0; 52,2] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 3/5 (60,0) [14,7; 94,7]
	Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – rechtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): – Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): –
	Sehtest – Teller-Acuity-Sehtesttafeln – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 0,2 logMAR): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.] Verschlechterung (≥ 0,2 logMAR): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
	Exophthalmometrie – rechtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 mm): 2/7 (28,6) [3,7; 71,0] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]
	Exophthalmometrie – linkes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3] Verschlechterung (≥ 2 mm): 5/7 (71,4) [29,0; 96,3]
	Exophthalmometrie – von PN beeinträchtigtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1] Verschlechterung (≥ 2 mm): 4/7 (57,1) [18,4; 90,1]
	Exophthalmometrie – nicht beeinträchtigtes Auge *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 2 mm): 3/7 (42,9) [9,9; 81,6] Verschlechterung (≥ 2 mm): 6/7 (85,7) [42,1; 99,6]
Atemfunktion	*$FEV_{1/0.75}$* *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 15 %): 9/11 (81,8) [48,2; 97,7] Verschlechterung (≥ 15 %): 2/11 (18,2) [2,3; 51,8]

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50) Selumetinib 25 mg/m² BID**
	R_{20} n/N (%) [95 %-KI]
	Verbesserung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3]
	Verschlechterung (≥ 15 %): 5/10 (50,0) [18,7; 81,3]
	AHI (Events/Schlafstunde) Mittelwert ± s
	Veränderung Zyklus 49 gegenüber Baseline: +0,575 ± 1,4614
Darm- und Blasenfunktion	*DVQ – Selbstberichtet n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 1/1 (100,0) [n. b.; n. b.]
	Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 0/1 (0,0) [n. b.; n. b.]
	DVQ – Elternberichtet n/N (%) [95 %-KI]
	Verbesserung (≥ 7,8 Punkte): 3/8 (37,5) [8,5; 75,5]
	Verschlechterung (≥ 7,8 Punkte): 1/8 (12,5) [0,3; 52,7]
Allgemeiner Gesundheitszustand	
Symptomcheckliste	*Verbesserung der Symptome der Symptomcheckliste*
	Je nach Symptom Verbesserung um mindestens eine Kategorie bei 2 % – 51 % der Patienten
6MWT	*6MWT n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 30 m): 20/31 (64,5) [45,4; 80,8]
	Verschlechterung (≥ 30 m): 17/31 (54,8) [36,0; 72,7]
GIC	*GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorschmerz n/N (%)*
	Verbesserung[a]: 25/31 (80,6)
	Verschlechterung[b]: 1/31 (3,2)
	GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtschmerz n/N (%)
	Verbesserung[a]: 23/31 (74,2)
	Verschlechterung[b]: 1/31 (3,2)
	GIC: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität n/N (%)
	Verbesserung[a]: 27/31 (87,1)
	Verschlechterung[b]: 0/31 (0,0)
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorschmerz n/N (%)
	Verbesserung[a]: 11/15 (73,3)
	Verschlechterung[b]: 1/15 (6,7)

Endpunkt	**Studie SPRINT (Phase-II, Stratum 1; N = 50)** **Selumetinib 25 mg/m² BID**
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Gesamtschmerz *n/N (%)*
	Verbesserung[a]: 10/15 (66,7) Verschlechterung[b]: 2/15 (13,3)
	GIC: Elternberichtet (5–7 Jahre) – Tumorassoziierte Morbidität *n/N (%)*
	Verbesserung[a]: 13/15 (86,7) Verschlechterung[b]: 0/15 (0,0)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
PedsQL	*PedsQL: Selbstberichtet (8–18 Jahre) – Gesamtscore* *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 13/31 (41,9) [24,5; 60,9] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 7/31 (22,6) [9,6; 41,1]
	PedsQL: Elternberichtet (3–7 Jahre) – Gesamtscore *n/N (%) [95 %-KI]*
	Verbesserung (≥ 15 Punkte): 12/16 (75,0) [47,6; 92,7] Verschlechterung (≥ 15 Punkte): 5/16 (31,3) [11,0; 58,7]
Sicherheit	
UE	*Unerwünschte Ereignisse (UE)* *n/N (%)*
	49/50 (98,0)
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) *n/N (%)*
	15/50 (30,0)
	Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) *n/N (%)*
	34/50 (68,0)
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE *n/N (%)*
	6/50 (12,0)

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.
a: Erreichen der Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“.
b: Erreichen der Kategorien „viel schlechter“ oder „sehr viel schlechter“.
Datenschnitt: 31. März 2021

Tabelle 4-54: **Ergebnisse zu Selumetinib auf Endpunktebene** – Mortalität, Morbidität und Sicherheit aus der Studie **KOMET**

Endpunkt	**Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert**
Mortalität	
Gesamtmortalität	0,0 % vs. 0,0 %
	RR: n. b. [n. b.; n. b.]; n. b.
Morbidität	
Tumoransprechen	
Volumenänderung der Zielläsion	*Absolute Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline (ml) – Zyklus 12, Tag 28*
	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]
	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

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Ansprechen	*ORR – Zyklus 16, Tag 28*
	19,7 % vs. 5,4 % ARR: 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*
	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 % HR: 0,36 [0,09; 1,34]; 0,159
	Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte – Sensitivitätsanalyse
	38,24 % vs. 22,97 % HR: 1,93 [1,04; 3,57]; 0,056
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des chronischen Schmerzes um ≥ 2 Punkte – Sensitivitätsanalyse
	4,41 % vs. 4,05 % HR: 1,05 [0,21; 5,23]; 0,930
PAINS-pNF – Schmerzspitze	*Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung der Schmerzspitze um ≥ 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 ≥ 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

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
	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
	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

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
	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
	Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung[i] 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 Verschlechterung[i] der Schmerzspitze
	13,43 % vs. 26,39 % HR: 0,53 [0,24; 1,18]; 0,087

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Schmerz anhand der Schmerzmedikation	*Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 0,5 Punkte*[j]
	8,45 % vs. 19,72 % HR: 0,44 [0,17; 1,14]; 0,065
	Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt
	33,80 % vs. 22,54 % HR: 1,80 [0,95; 3,40]; 0,080
	Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der PN-Schmerzmedikation für chronische Schmerzen basierend auf dem elektronischen Tagebuch um ≥ 1 Punkt[k]
	2,82 % vs. 4,23 % HR: 0,73 [0,12; 4,40]; 0,684
	Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes
	30,88 % vs. 16,67 % HR: 1,97 [0,96; 4,03]; 0,044
	Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation basierend auf der Bewertung des Prüfarztes
	26,47 % vs. 33,33 % HR: 0,73 [0,39; 1,34]; 0,336
	Zeit bis zur erstmaligen Abnahme der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz basierend auf der Bewertung des Prüfarztes
	27,94 % vs. 15,28 % HR: 1,83 [0,87; 3,87]; 0,067
	Zeit bis zum erstmaligen Anstieg der Schmerzmedikation aufgrund von PN Schmerz basierend auf der Bewertung des Prüfarztes[l]
	13,24 % vs. 22,22 % HR: 0,50 [0,22; 1,15]; 0,147
Motorfunktion	
PROMIS	*Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 5,85 Punkte*
	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

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
Allgemeiner Gesundheitszustand	
EQ-5D VAS	*Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 15 Punkte*
	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
PII-pNF	*Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung ≥ 0,9 Punkte*
	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
Sicherheit[m]	
UE	*Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)*
	32,39 % vs. 17,57 %
	RR: 1,84 [1,01; 3,35]; 0,054
	SUE
	14,08 % vs. 12,16 %
	RR: 1,16 [0,50; 2,68]; 0,808
	Abbruch der Studienmedikation aufgrund von UE
	12,68 % vs. 6,76 %
	RR: 1,88 [0,66; 5,33]; 0,269

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: 2-seitiges Konfidenzintervall nach Miettinen-Nurminen (Score)-Methode.

b: Exakter Test nach Fisher (α = 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“ oder „moderat besser“ oder „ein wenig besser“.

e: Antwortkategorien „viel schlechter“ oder „moderat schlechter“ oder „ein wenig schlechter“.

f: Antwortkategorien „viel besser“ oder „moderat besser“.

g: Antwortkategorien „viel schlechter“ oder „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“.

Endpunkt	Studie KOMET Selumetinib/BSC vs. Placebo/BSC Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert
l: Komponente der Sensitivitätsanalyse II des kombinierten Endpunkts „Schmerzlinderung chronischer Schmerzen“. m: Die Gesamtrate jeglicher UE wird ergänzend dargestellt. Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UE nach SOC und PT können nicht bzw. nur eingeschränkt in den Evidenztransfer einbezogen werden. Die entsprechenden Ergebnisse sind im Nutzenbewertungsverfahren unter der Vorgangsnummer 2025-11-15-D-1266 sowie im Anhang 4-G dargestellt. Datenschnitt: 05. August 2024	

Mortalität

Patienten mit NF1 haben, vor allem aufgrund eines erhöhten Lebenszeitrisikos für die Entwicklung bösartiger Tumoren, eine um ca. 15 Jahre verminderte Lebenserwartung gegenüber der Gesamtbevölkerung [23]. Das mittlere und mediane Sterbealter von Patienten mit NF1 liegt bei 54 bis 59 Jahren [23]. Aufgrund des hohen Sterbealters, und da es sich bei den PN selbst nicht um maligne Tumoren handelt, stellt die Mortalität in dem hier vorliegenden bewertungsrelevanten pädiatrischen Anwendungsgebiet nicht die wesentliche Krankheitslast dar. Bei Patienten mit NF1 im Kindes- und Jugendalter wird noch nicht mit einer, gegenüber der Allgemeinbevölkerung, signifikant erhöhten Mortalität gerechnet. Todesfälle wurden in den beiden pädiatrischen Studien **SPRINKLE** (Zulassungsstudie für das vorliegende Anwendungsgebiet) und **SPRINT** über die Erfassung der Sicherheit erhoben. Auch in der Studie **KOMET** für die erwachsenen Patienten erfolgte die Erhebung über UE mit Todesfolge. In allen drei Studien traten bis zum jeweiligen Datenschnitt keine Todesfälle unter der Behandlung mit Selumetinib auf.

Fazit zur Endpunktkategorie Mortalität

Aufgrund des Stellenwertes im vorliegenden bewertungsrelevanten pädiatrischen Anwendungsgebiet wird die Endpunktkategorie **Mortalität nicht zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens** von Selumetinib herangezogen.

Morbidität

Volumenänderung der PN

Im natürlichen Verlauf der Erkrankung wächst das Volumen der PN kontinuierlich [17]. Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren fällt die Progression von PN aufgrund des inversen Zusammenhangs zwischen Alter und Wachstumsgeschwindigkeit besonders ins Gewicht [24]. Die kontinuierliche Zunahme des Volumens bestimmt die klinische Ausprägung und führt in dieser Entwicklungsphase unmittelbar zu Funktionsverlusten (u. a. Motorik, Atemfunktion, Sehfähigkeit) und Entstellung [17, 25]. Zugleich erhöht die Nähe zu Atemwegen, Gefäßen und viszeralen Strukturen das Risiko für akute, potenziell lebensbedrohliche Komplikationen (z. B. Atemwegsverlegung, Blutungen) sowie eine anhaltende psychische Belastung. Da spontane Volumenreduktionen von PN bei Kindern und Jugendlichen weder in Studien [17, 18] noch in der klinischen Praxis beobachtet werden [26], hat die Reduktion des

Tumorvolumens in dieser Altersgruppe eine besondere Bedeutung als unmittelbar patientenrelevanter Therapieeffekt gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV [11]. Diese Einschätzung wird auch seitens des G-BA geteilt [27-29].

In der Studie **SPRINT** zeigte sich, unter der Behandlung mit Selumetinib, die prozentuale Abnahme des Volumens der Zielläsion bis zu Zyklus 37 und blieb bis Zyklus 67 in einem Bereich von etwa -22 % bis -29 % stabil. Mit Ausnahme des Zyklus 5 konnte zu jeder Visite eine mediane Volumenreduktion der Ziel-PN um mindestens 20 % erzielt werden. So betrug die durchschnittliche beste erreichte prozentuale Volumenreduktion aller Patienten auch bei längerer Nachbeobachtung zum aktuellen Datenschnitt insgesamt -26,51 % ± 13,563 %. Bei 77,1 %, und somit der deutlichen Mehrheit der Studienteilnehmer, wurde eine Reduktion von über 20 % beobachtet.

Diese Volumenreduktion der PN geht mit einer beträchtlichen, relevanten Verbesserung des Gesundheitszustandes für die Patienten einher: Sie profitieren insbesondere durch die Verkleinerung der großen, äußerlich sichtbaren Tumoren, die zu schweren Entstellungen führen und die in der Studie **SPRINT** 88,0 %, der Patienten betrafen. Des Weiteren werden Symptome gelindert, die direkt durch die PN und deren tumorbedingte Raumforderung ausgelöst werden. In der Regel steigt die Morbidität mit zunehmendem Volumen der PN, sodass eine Volumenreduktion sowie das Verhindern des weiteren Wachstums von höchster Relevanz für die Patienten ist [17].

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 ≥ 20 %“ ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. RR 7,27 [1,74; 30,42]; $p < 0,001$. Die Wahrscheinlichkeit einer Verringerung der Zielläsion um ≥ 20 %“ war entsprechend unter Selumetinib/BSC über 7-mal höher als Placebo/BSC-Arm.

Ansprechen

Das Ansprechen stellt einen wichtigen Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolgs dar, da durch das Ansprechen des Tumors die Ursache der Krankheitslast für den Patienten reduziert wird [25].

Ein bestätigtes partielles Tumoransprechen (≥ 20 % Verringerung des Volumens der Zielläsion) zeigten insgesamt 68,0 % (34/50) der Patienten in der Studie **SPRINT**. Zusätzlich konnte bei 22,0 % eine Stabilisierung des PN erreicht werden, was bereits einen Behandlungserfolg im Anwendungsgebiet darstellt. Im Median wurde das Tumoransprechen nach acht Zyklen unter Selumetinib erreicht und kann zudem als langanhaltend charakterisiert werden. Im Vergleich zum vorherigen Datenschnitt (32 Zyklen) konnte die maximale DOR zum Datenschnitt vom 31. März 2021 deutlich auf 64 Zyklen erhöht werden. Die mediane DOR wurde zum aktuellen Datenschnitt noch nicht erreicht.

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die ORR (gemessen zu Zyklus 16, nachdem ab Zyklus 12 alle Patienten des Placebo-Arms in den Selumetinib-Arm gewechselt haben), 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 %; ARR 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]. Die TTR war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC deutlich verkürzt (annähernd vierfach schneller). Die Wahrscheinlichkeit für Progress war unter Selumetinib/BSC nur halb so häufig als unter Placebo/BSC.

PFS

Therapieziele im Anwendungsgebiet sind unter anderem die Verzögerung der PD sowie die Verbesserung der Schmerzen und des gegenwärtigen Gesundheitszustands. Ein PFS-Ereignis (Tod oder PD) bedeutet nicht nur eine Verschlechterung der tumorbedingten Symptomatik infolge der Zunahme des Tumorvolumens, sondern geht in der Regel auch mit weiteren Nebenwirkungen einher. Das Fehlen weiterer medikamentöser und kausaler Behandlungsmöglichkeiten führt zur Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Folglich ist das PFS patientenrelevant.

Im Studienverlauf der Studie **SPRINT**, mit einer maximalen Beobachtungszeit von fast sechs Jahren bis zum Datenschnitt vom 31. März 2021 (72 Zyklen, je 28 Tage), waren nur zehn Patienten (20,0 %) progredient. Bedingt durch die geringe Anzahl an Progressionsereignissen wurde der Median für diesen Zeitraum noch nicht erreicht. Bei vier der zehn Patienten zeigt sich, dass die Volumenwerte der Ziel-PN trotz PD unterhalb des Ausgangswertes bei Behandlungsbeginn mit Selumetinib liegen. Folglich weisen diese Patienten durch die initiale Volumenreduktion weiterhin eine deutliche Verbesserung gegenüber dem Studienstart ohne kausale Behandlungsmöglichkeit auf.

Schmerz

PN verursachen häufig Schmerzen, die trotz analgetischer Therapie den Alltag der Patienten deutlich einschränken [30]. PN können neuropathische Schmerzen und neurologische Dysfunktionen verursachen, die von leichten sensorischen Veränderungen bis hin zu schwerwiegenden Beeinträchtigungen, wie einer kompletten Myelopathie, reichen [31]. Schmerz ist ein zentrales und äußerst belastendes Symptom von PN bei NF1. Die Ausprägung ist von der Lokalisation sowie vom Volumen der PN abhängig. Die physische und die psychische Lebensqualität der Betroffenen ist erheblich eingeschränkt. Im Kleinkindalter wirken Schmerzen aufgrund begrenzter Bewältigungsstrategien und fehlender patientenberichtete Angaben besonders störend auf altersgemäße Entwicklung. Entsprechend ist die frühzeitige Schmerzreduktion in dieser Altersgruppe von besonderer klinischer Bedeutung. Eine Schmerzlinderung beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV direkt patientenrelevant [11].

Entsprechend hervorzuheben ist in der Studie **SPRINT** die schnell einsetzende (ab Zyklus 3), deutliche und anhaltende Linderung der Schmerzen der Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib. Mittels Schmerzbeurteilung anhand der NRS-11 wurden für die tumorassoziierten-Schmerzkategorien statistisch signifikante Verbesserungen in der Schmerzintensität zu jedem Erhebungszeitpunkt festgestellt. Hinsichtlich der Kategorie der sonstigen Schmerzen waren signifikante Effekte ab Zyklus 13 zu beobachten. Zudem wurden die Ergebnisse anhand der Responderanalysen bestätigt. Im Studienverlauf erzielten 67,7 % der Patienten für ein selbstgewähltes PN, welches identisch mit der Auswahl des Prüfarztes war, während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes (Verringerung ≥ 2 Punkte). Eine Reduktion der Schmerzen zeigte sich ebenfalls bei 60,0 % für ein vom Prüfarzt bestimmtes PN, bei 53,8 % für den Gesamttumorschmerz und bei 65,4 % für sonstige Schmerzen. Eine Verschlechterung des Schmerzes um ≥ 2 Punkte in den tumorassoziierten-Schmerzkategorien trat nur bei 12,9 bis 20,0 % der Patienten über den Studienverlauf auf und folglich deutlich seltener im Vergleich zu einer klinisch relevanten Verbesserung. Bei Betrachtung der Patienten, welche ein anderes Ziel-PN als der Arzt gewählt haben, konnte für das selbstbestimmte PN bei allen Patienten (100,0 %) eine klinisch relevante Verbesserung des Schmerzes anhand der NRS-Skala festgestellt werden.

Die Verbesserung der Schmerzsymptomatik wurde auch mit einem zweiten Erhebungsinstrument in der Studie **SPRINT** festgestellt. Eine klinisch relevante Verbesserung der Beeinträchtigung des Alltags durch die PN-assoziierten Schmerzen mittels PII um

0,9 Punkte (15 % der Skalenspannweite) wurde für den selbstberichteten PII von 38,7 % der Patienten und für den elternberichteten PII von 55,6 % der Patienten erreicht. Eine Verschlechterung um mindestens 0,9 Punkte trat sowohl für den selbstberichteten als auch für den elternberichteten PII je Visite bei unter 10 % der Patienten ein. Diese positiven therapeutischen Effekte durch Selumetinib konnten durch die MMRM-Analyse bestätigt werden, in welcher sich statistisch signifikante Verbesserungen sowohl für den selbstberichteten PII als auch für den elternberichteten PII zu jedem Erhebungszeitpunkt unter der Behandlung mit Selumetinib zeigten.

Insgesamt zeigt sich anhand der beiden Erhebungsinstrumente, dass sich die Schmerzsymptomatik durch die Behandlung mit Selumetinib in allen Schmerzkategorien klinisch relevant verbesserte und unmittelbar mit der Behandlung mit Selumetinib eintrat. Die einsetzende Volumenreduktion führt zu strukturellen Veränderungen der PN, sodass eine Schmerzlinderung bereits vor Erreichen der maximalen Volumenreduktion eintreten kann.

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.

Die Daten der Studie **KOMET** zeigen, dass im Anwendungsgebiet Schmerzen unter Selumetinib kausal und nicht lediglich 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 in der Hauptanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zu Gunsten von Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC. 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 und in der Sensitivitätsanalyse. Die Wahrscheinlichkeit einer Verbesserung der Schmerzspitze war unter Selumetinib/BSC gegenüber Placebo/BSC fast doppelt zu 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).

Motorfunktion

PN können je nach Lokalisation die Bewegungsfreiheit von Gelenken einschränken und Schmerzen bei Bewegung verursachen. Dies führt in der frühkindlichen Entwicklungsphase zu einer wesentlichen Beeinträchtigung der motorischen Funktion, da in diesem Alter zentrale motorische Basisfähigkeiten (Aufrichten, freies Stehen und Gehen, altersgerechte Greif- und Haltefunktionen) erworben werden [32, 33]. Die Einschränkungen wirken sich damit unmittelbar auf den Alltag und die altersgemäße Entwicklung aus und erhöhen den Unterstützungsbedarf durch Bezugspersonen [15, 17, 20]. Eine Verbesserung der Motorfunktion beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant [11]. In früheren Verfahren wurde der Endpunkt Motorfunktion vom G-BA als patientenrelevant eingeschätzt [34, 35].

PROMIS

In der Studie **SPRINT** zeigte sich eine deutliche Verbesserung unter der Behandlung mit Selumetinib gemäß dem PROMIS-Fragebogen für die Itembänke Mobilität und obere Extremitäten auf. Für den selbstberichteten PROMIS (fünf bis 18 Jahre) berichteten 27,3 % bzw. 33,3 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 4,8 Punkte für die Itembänke Mobilität bzw. obere Extremitäten. Für den elternberichteten PROMIS (fünf bis 18 Jahre) waren es jeweils 58,1 % und 36,7 % der Patienten. Auch bei differenzierter Betrachtung der Alterskategorien fünf bis sieben Jahre und acht bis 18 Jahre zeigten sich vergleichbare Anteile hinsichtlich einer Verbesserung. Eine klinisch relevante Verschlechterung trat über den Studienverlauf für den selbstberichteten und elternberichteten PROMIS (fünf bis 18 Jahre) mit 0,0 bis 23,8 % deutlich seltener auf. Anhand der Ergebnisse aus dem PROMIS-Fragenbogen zeigt sich daher eine beträchtliche Verbesserung der Motorfunktion durch die Behandlung mit Selumetinib.

In der Studie **KOMET** zeigte sich für die Endpunkte „Körperliche Funktionsfähigkeit anhand PROMIS – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 5,85 Punkte“ kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

MMT

Die Kraft der Muskelgruppen im selben Körperquadranten wie das PN, gemessen mittels MMT, verbesserte sich im zeitlichen Verlauf der Studie **SPRINT** unter der Behandlung mit Selumetinib. So konnte zu Zyklus 49 für den MMT-Gesamtscore eine Verbesserung der Punktzahl um durchschnittlich 0,34 ± 0,254 Punkte festgestellt werden. Diese Verbesserung der Muskelkraft anhand des MMT-Gesamtscore konnte auch anhand des MMRM-Modells bestätigt werden, welches durch die Altersadjustierung nicht nur auf das Wachstum des Kindes allein zurückgeführt werden kann. Der MID von 0,75 Punkten wird jedoch von den meisten Patienten nicht erreicht. Auch die Bewegungsfreiheit (engl. Range of Motion, ROM) der Gelenke im selben Körperquadranten wie das PN verbesserte sich während der Behandlung mit

Selumetinib leicht (Erhöhung um 97,73 ± 168,154 Grad bis Zyklus 49). Diese Verbesserung der Bewegungsfreiheit wurde durch die Analyse mittels MMRM bestätigt.

Grooved Pegboard-Test

Die mittlere benötigte Zeit für den Geschicklichkeitstest Grooved Pegboard-Test sowie auch der Z-Score und die Anzahl der fallengelassenen Stifte wies im Studienverlauf der Studie **SPRINT** Schwankungen auf. Die bis zu Zyklus 25 beobachtete Verbesserung im vorherigen Datenschnitt konnte auch zum aktuellen Datenschnitt vom 31. März 2021 bestätigt werden. Es konnten leichte bis moderate Verbesserungen (geringere Punktwerte, kürzere Ausführungszeiten) im Zeitverlauf über einen längeren Beobachtungszeitraum festgestellt werden.

Greifkraft und Schlüsselgriff

Die Greifkraft verbesserte sich im Studienverlauf der Studie **SPRINT** unter Behandlung mit Selumetinib für die linke Hand um durchschnittlich 10,09 ± 16,103 kg und für die rechte Hand um durchschnittlich 13,06 ± 15,412 kg bis zum Zyklus 49. Dies entspricht einer mittleren Verbesserung von jeweils 78 % bzw. 90 % gegenüber dem Ausgangswert. Die Kraft des Schlüsselgriffs blieb im Studienverlauf stabil.

Atemfunktion

Die PN, welche in anatomischer Nähe zu den Atemwegen lokalisiert sind, können die Atemfunktion der Patienten erheblich einschränken und in seltenen Fällen einen lebensbedrohlichen Zustand hervorrufen. Eine Verbesserung der Atemfunktion beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant [11].

Durch die Behandlung mit Selumetinib kann die Atemfunktion der Patienten mit Atemwegs-PN gesteigert werden. Unter der Behandlung mit Selumetinib verbesserte sich das $FEV_{1/0.75}$ – für Kinder im Vorschulalter wird das $FEV_{0.75}$ betrachtet – in der Studie **SPRINT** um die klinische Relevanzschwelle von 15 % des Ausgangswertes bei 81,8 % der Patienten. Eine Verschlechterung um die klinische Relevanzschwelle erlangten nur 18,2 % der Patienten im Studienverlauf.

Der R_{20} verbesserte sich bei 50,0 % der Patienten um einen klinisch relevanten Schwellenwert von mindestens 15 % des Ausgangswertes. Eine Verschlechterung um 15 % konnte ebenso bei 50 % der Patienten festgestellt werden.

Insgesamt trat eine Verbesserung der Atemfunktion bei Patienten mit PN der Atemwege auf, insbesondere in Bezug auf die Erhöhung der $FEV_{1/0.75}$.

Sehfähigkeit

Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN im Augen-/Orbitalbereich können PN durch Ptosis, orbitale Infiltration oder Beeinträchtigung des Sehwegs die Sehfähigkeit (einschließlich Sehschärfe, Fixation,

Verfolgung und Binokularfunktion) erheblich limitieren [15, 36]. In dieser Entwicklungsphase ist eine intakte Sehfunktion zentral für die altersgemäße Entwicklung von Orientierung, Hand-Augen-Koordination, Mobilität und sozialer Interaktion. Einschränkungen wirken sich unmittelbar auf den Alltag und das Erreichen wesentlicher Entwicklungsschritte aus [19, 37]. Eine Verbesserung der Sehfähigkeit wird durch die Patienten direkt wahrgenommen, beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant [11]. Auch vom G-BA wurde die Sehschärfe in früheren Nutzenbewertungserfahren als unmittelbar patientenrelevant angesehen [38].

Die Sehschärfe der Patienten, gemessen mittels HOTV- oder Teller-Acuity-Sehtest, blieb im Studienverlauf der Studie **SPRINT** stabil. Jedoch zeigte sich für den Exophthalmus, das krankhafte Hervortreten des Auges aus der Augenhöhle, über den Studienverlauf eine Zunahme des Anteils an Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung (Verringerung von mindestens 2 mm) unter der Behandlung mit Selumetinib. Damit einhergehend nahm der Anteil an Patienten mit einer Verschlechterung stetig ab. Insgesamt zeigen sich anhand der erzielten Effekte auf Basis der kleinen Subpopulationen positive Tendenzen unter der Behandlung mit Selumetinib.

Darm- und Blasenfunktion

Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN im Bereich von Darm oder Blase können durch mechanische Kompression oder neuropathische Beeinflussung an einer Störung der Darm- und Blasenfunktion leiden [15, 36]. In dieser Entwicklungsphase äußert sich dies klinisch u. a. als schmerzhafte Obstipation/Stuhlverhalt, Bauchschmerz und Blähungen, Harnverhalt, Inkontinenz sowie rezidivierende Harnwegsinfektionen [17, 20]. Die Beschwerden sind unmittelbar patientenrelevant, da sie vom Kind als Schmerz/Unwohlsein direkt wahrgenommen werden und Alltag, Schlaf, Ernährung, Aktivität und altersgemäße Entwicklung spürbar beeinträchtigen [39]. Eine Verbesserung der Darm und Blasenfunktion beschreibt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant [11].

Nur wenige Patienten in der Studie **SPRINT** waren von PN-assoziierten Morbiditäten der Darm- und Blasenfunktion betroffen, sodass für den selbstberichteten DVQ (ausgefüllt von Patienten ab einem Alter von 8 Jahren) nur Daten zu einem Patienten vorlagen. Während dieser Patient zu allen Visiten insgesamt eine Verbesserung um 7,8 Punkte aufwies, wurde eine klinisch relevante Verbesserung für den elternberichteten DVQ bei 37,5 % der Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib erreicht. Nach dem Zyklus 13 trat keine Verschlechterung für den elternberichteten DVQ mehr ein.

Allgemeiner Gesundheitszustand

Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN führen Komplikationen des Krankheitsverlaufs (z. B. Schmerz, Einschränkung der Motorik, Sehbeeinträchtigung, Atemwegs-/Gefäßkompression sowie gastrointestinale oder urologische Funktionsstörungen) zu deutlichen Einschränkungen in der Fähigkeit,

altersgemäßen Alltagsaktivitäten nachzugehen. Betroffen sind insbesondere das Erlernen und Ausüben zentraler Entwicklungsschritte wie Aufrichten, freies Stehen und Gehen, Greifen/Feinmotorik, Spielen, Ernährung und Schlaf, ebenso wie frühe soziale Interaktion und Exploration. Bei einem insgesamt besseren Gesundheitszustand verringert sich der Bedarf an therapeutischen Maßnahmen (z. B. Analgesie, physio-/ergotherapeutische Interventionen, ophthalmologische oder neurologische Behandlungen), während die Teilhabe an altersgerechten Alltagsaktivitäten zunimmt [15, 17, 20, 32, 36].

Symptomcheckliste

Die Symptome, unter denen die Patienten mit PN leiden, sind vielfältig. Mittels einer Symptomcheckliste wurden in der Studie **SPRINT** diverse Symptome erhoben. Eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens einer Antwortkategorie wurde je nach Item von bis zu 50 % der Patienten erreicht. Eine besonders hohe Anzahl an Respondern (≥ 40 % der Patienten) traten für die Symptome Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl, Schlafprobleme, Husten, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen auf. Eine moderate Anzahl an Respondern (≥ 30 % der Patienten) lag für die Symptome verringerter Appetit, Schnarchen, Unterleibsschmerzen und Schwäche vor. Die Symptome, unter denen die Patienten zu Baseline litten, verbesserten sich bei einem Großteil der Patienten unter der Behandlung mit Selumetinib deutlich. Bei Betrachtung je Zyklus liegen die Anteile der Patienten mit einer Verschlechterung der Symptomatik meist unterhalb des Anteils mit einer Verbesserung.

6MWT

In der Studie **SPRINT** verbesserte sich unter der Behandlung mit Selumetinib auch die Ausdauer anhand einer zurückgelegten Strecke von mindestens 30 m innerhalb von sechs Minuten, gemessen anhand des 6MWT. Insgesamt erreichten 57,7 bis 71,4 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung in Abhängigkeit der Lage des PN. Eine Verschlechterung im Studienverlauf wurde bei 53,8 bis 64,3 % der Patienten beobachtet.

GIC

Symptomübergreifend wurde mittels GIC der allgemeine Gesundheitszustand in der Studie **SPRINT** abgefragt. Im patientenberichteten GIC (8 bis 18 Jahre) berichteten 80,6 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung (Antwortkategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“) durch die Behandlung mit Selumetinib für das Item Tumorschmerz, 74,2 % für das Item Gesamtschmerz und 87,1 % für das Item tumorassoziierte Morbiditäten. Auch für die differenzierten Auswertungen der elternberichteten GIC zeigten sich überwiegend Verbesserungen unter der Behandlung mit Selumetinib in der Studie **SPRINT**. In der Alterskategorie fünf bis sieben Jahre zeigten 73,3 % (Tumorschmerz), 66,7 % (Gesamtschmerz) und 86,7 % (Tumorassoziierte Morbidität) der Patienten eine Verbesserung im entsprechenden Item. Eine Verschlechterung wurde nur bei 6,7 % (1/15) der Patienten für das Item Tumorschmerz sowie 13,3 % (2/15) für das Item Gesamtschmerz festgestellt. Für die Alterskategorie acht bis 18 Jahre berichteten 75,0 % der Eltern für die Patienten eine Verbesserung des Tumorschmerzes, 71,9 % für den Gesamtschmerz und sogar 81,3 % für die Tumorassoziierte Morbidität. Lediglich ein Elternteil gab eine Verschlechterung für den Gesamtschmerz über den Studienverlauf an.

Insgesamt wurde der allgemeine Gesundheitszustand durch die Behandlung mit Selumetinib sowohl von den Patienten selbst als auch von deren Eltern als beträchtlich verbessert eingeschätzt.

PII-pNF

Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN ist die Verbesserung der Funktionalität von entscheidender Bedeutung: Sie reduziert schmerzbedingte Einschränkungen und ermöglicht das altersgerechte Erreichen zentraler Entwicklungsschritte, wodurch Lebensqualität, zunehmende Selbstständigkeit und frühe soziale Teilhabe nachhaltig gestärkt werden [15, 17, 20, 32, 36].

In den Responderanalysen der Studie **KOMET** „Tägliche Funktionsfähigkeit anhand PII-pNF – Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung/Verschlechterung um ≥ 0,9 Punkte“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen für Selumetinib/BSC und Placebo/BSC.

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 [40].

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.

Fazit zur Endpunktkategorie Morbidität

Für Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren sind diese Effekte besonders bedeutsam, da PN-bedingte Schmerzen und funktionelle Einschränkungen das Erreichen zentraler Entwicklungsschritte unmittelbar behindern und die Alltags- sowie Betreuungssituation spürbar belasten. Die beobachtete Schmerzlinderung und die Verbesserungen der motorischen und respiratorischen Funktion unterstützen die altersgemäße Entwicklung und erhöhen die Teilhabe an Alltagsaktivitäten, zugleich kann sich der Bedarf an unterstützenden Maßnahmen (z. B. Analgesie, Physio-/Ergotherapie) verringern.

In der Endpunktkategorie **Morbidität** zeigt sich folglich eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne der AM-NutzenV der durch die PN hervorgerufene Symptomatik. Aufgrund der identischen Ursache der Erkrankung, eines vergleichbaren Erkrankungsbildes sowie einer vergleichbaren PK über die Altersgruppen hinweg ergibt sich für die vorliegende bewertungsrelevante Population der Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Selumetinib gegenüber BSC.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei Kindern im Alter von im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit NF1 und symptomatischen, inoperablen PN ist die gesundheitsbezogene Lebensqualität besonders bedeutsam, weil PN-bedingte Beschwerden zentrale Entwicklungsschritte unmittelbar beeinträchtigen und sich auf Schmerzempfinden, Schlaf, Ernährung, Spielen/Exploration, Mobilität und frühe soziale Interaktion auswirken. Verbesserungen durch eine wirksame Behandlung zeigen sich in dieser Altersgruppe als längere schmerzfreie Phasen, ruhigere Schlafmuster, bessere Nahrungsaufnahme, mehr selbstständige Aktivität und größere Teilhabe im Alltag [41]. Eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV somit direkt patientenrelevant [11]. Die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mittels PedsQL in der Studie **SPRINT** wird somit als patientenrelevant angesehen. Diese Einschätzung wird auch im Beschluss des G-BA geteilt [42].

PedsQL

Durch die vielfältige Symptomatik der PN (wie z. B neuropathische tumorassoziierte Schmerzen, motorische Einschränkungen, Muskelschwäche und Lähmungen, Einschränkungen der Atemfunktion, der Darm- oder Blasenfunktion sowie Entstellungen) ist die Lebensqualität der Patienten stark eingeschränkt. Diese kann durch die Behandlung mit Selumetinib verbessert werden. 41,9 % der Patienten in der Studie **SPRINT** erreichten im Gesamtscore des PedsQL (selbstberichtet; acht bis 18 Jahre) während der Behandlung mit Selumetinib eine klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite). Für den elternberichteten PedsQL wurde eine solche klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sogar für 75,0 % der Patienten (drei bis sieben Jahre) bzw. 71,9 % (acht bis18 Jahre) gezeigt. Eine Verschlechterung trat nur in 9,4 bis 31,3 % der Fälle (selbstberichtet und elternberichtet) ein. Diese deutliche Verbesserung wurde in allen der vier Subskalen des PedsQL (physische, emotionale, soziale und schulische Funktionsskala) beobachtet und anhand statistisch signifikanter Verbesserungen zu allen Erhebungszeitpunkten bestätigt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde somit bei etwa der Hälfte der Patienten durch die Behandlung mit Selumetinib deutlich verbessert.

Bezüglich der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie **KOMET**, erhoben anhand des PedsQL und des PlexiQoL (siehe Vorgangsnummer: 2025-11-15-D-1266 und Anhang 4-G), erfolgt kein Einbezug in den Evidenztransfer, da bedeutende Unterschiede zu lebensphasenspezifischen Bedürfnissen zwischen Kindern mit einem Jahr bis unter drei Jahren und erwachsenen Patienten bestehen.

Fazit zur Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 zeigen sich vielfältige alltagsrelevante Einschränkungen (u. a. durch Schmerz, Beeinträchtigungen von Schlaf, Ernährung, Mobilität/Spielverhalten und frühe soziale Interaktionen) sowie eine Verminderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Diese Einschätzung stützt sich auf pädiatrische Evidenz zu NF1-PN und ist auf die vorliegende bewertungsrelevante Population übertragbar [74].

Hinsichtlich der Lebensqualität zeigen sich unter der Behandlung mit Selumetinib deutliche Verbesserungen. Somit wird die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** in bisher nicht erreichter Weise verbessert. In der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität besteht daher ein **beträchtlicher Zusatznutzen** für Selumetinib.

Sicherheit

Die Erfassung der Sicherheit zur Bewertung des Auftretens bzw. der Verringerung von Nebenwirkungen stellt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV einen patientenrelevanten Endpunkt dar [11].

UE

In der Studie **SPRINKLE** ist bei allen Patienten (100,0 %) unter Behandlung mit Selumetinib mindestens ein UE aufgetreten. Die aufgetretenen UE waren jedoch fast ausschließlich von nicht schwerer Ausprägung. Vier Patienten (11,1 %) erlitten ein schweres UE (CTCAE Grad ≥ 3) und zwei Patienten (5,6 %) ein SUE. Das bewertungsrelevante Anwendungsgebiet des vorliegenden Nutzenbewertungsverfahrens (Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren) liegt im Rahmen der Subgruppenanalysen (Subgruppe: Alter, Ausprägung: ≥ 1 bis < 3 Jahre) vor. Die Ergebnisse zeigen ein sehr ähnliches Bild zu den Auswertungen der Gesamtpopulation. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

In der Studie **SPRINT** traten UE jeglichen Schweregrades bei 98,0 % der Patienten auf. In den meisten Fällen waren die Ereignisse jedoch nicht schwer und führten nicht zum Abbruch der Studienmedikation. 68,0 % der Patienten hatten mindestens ein schweres UE gemäß CTCAE Grad ≥ 3 und 30 % wiesen ein SUE auf. Zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE kam es nur bei 12,0 % (6/50) der Patienten.

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

Nach derzeitigem Kenntnisstand zeigen die pädiatrischen Studien **SPRINKLE** und **SPRINT** ein für MEK1/2-Inhibitoren typisches und überwiegend mild bis moderat ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil (CTCAE Grad 1 und Grad 2), das in der Regel durch Dosisunterbrechungen oder -reduktionen gut handhabbar war [43, 44]. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Die Studie **KOMET** für erwachsene Patienten weist ein weitgehend vergleichbares Gesamtsicherheitsprofil auf, ohne Hinweise auf neue Sicherheitssignale. Detaileffekte sind nicht vollständig auf die vorliegende bewertungs-relevante Population der Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren aufgrund von altersabhängigen Unterschieden übertragbar. Seit der initialen FDA-Zulassung (2020) für Selumetinib liegen mehr als fünf Jahre Praxiserfahrung an weltweit über 7.000 Patienten mit einem konsistenten Sicherheitsprofil vor.

Fazit zur Sicherheit

Die bei der Behandlung mit Selumetinib auftretenden UE sind in der Regel gut behandelbar und reversibel. Unerwartete Nebenwirkungen traten bei der Therapie mit Selumetinib nicht auf.

SUE und schwere UE, die im Rahmen der Behandlung aufgetreten sind, konnten grundsätzlich erfolgreich therapiert und behoben werden. Für die bekannten UE existieren bereits regelhaft angewandte Therapiestrategien [44, 45]. Weiterhin liegen in den Fachinformationen zu Selumetinib Anweisungen zu potenziellen Dosisanpassungen vor [1, 2].

Die vorliegenden Studiendaten zu pädiatrischen und erwachsenen Patienten zeigen unter Selumetinib ein klassentypisches, überwiegend mild bis moderat ausgeprägtes und durch Dosisanpassungen handhabbares Nebenwirkungsprofil, ohne neue Sicherheitssignale. Gegenüber der Vergleichstherapie ergeben sich keine belastbaren patientenrelevanten Differenzen in Häufigkeit, Schwere oder Handhabbarkeit der UE. Folglich wird für die bewertungsrelevante Population (Kindern im Alter von im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren) in der Endpunktkategorie **Sicherheit kein Zusatznutzen** abgeleitet, der Sicherheitsbeitrag wird als neutral bewertet.

Insgesamt zeigte sich aufgrund der beobachteten UE und Nebenwirkungen ein gutes Sicherheitsprofil für die Behandlung mit Selumetinib. Auch über die Altersgruppen hinweg wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Die in der vorliegenden Zulassungsstudie **SPRINKLE** erfassten UE waren mit denen anderer Altersgruppen vergleichbar. Folglich wird für die Endpunktkategorie **Sicherheit** für die vorliegende bewertungsrelevante Population **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesamtfazit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib ist bei Kindern ab drei Jahren und Jugendlichen sowie erwachsenen Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 auf Kinder ab einem Jahr bis unter drei Jahren übertragbar. **Somit ist auch das Kriterium 3 erfüllt.**

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Die Behandlung mit Selumetinib verringert schnell und anhaltend das Tumorvolumen der PN und reduziert damit einhergehend die Krankheitslast

Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN bei NF1 haben ein hohes Risiko für fortschreitendes Tumorwachstum. Im natürlichen Verlauf der Erkrankung nehmen PN in der Regel kontinuierlich an Größe zu. Das Wachstum verläuft dabei unkontrolliert und ist kaum prognostizierbar [16]. Häufig ist keine vollständige chirurgische Entfernung möglich, da die Tumoren typischerweise eng mit dem umliegenden Gewebe verwachsen sind. Eine operative Entfernung ist zudem mit einem hohen Risiko für Komplikationen verbunden und kann in manchen Fällen sogar das erneute Tumorwachstum begünstigen [17, 18]. Besonders ausgeprägt ist das Tumorwachstum bei Kleinkindern [16].

Durch die Behandlung mit Selumetinib kann eine Reduktion des Volumens der PN erreicht werden. Dies wurde in den Zulassungsstudien **KOMET** und **SPRINT** in den Endpunkten „Veränderung der Zielläsion“ bestätigt. Viele Patienten zeigten eine klinisch bedeutsame

Verringerung des PN-Volumens, wodurch sich die Krankheitslast reduziert. Bei Patienten, die keine deutliche Reduktion des PN-Volumens aufwiesen, konnte das PN stabilisiert werden und das Tumorwachstum aufgehalten werden.

Selumetinib reduziert die durch PN hervorgerufene Symptomatik und verbessert die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Neben der Größe beeinflusst vor allem die Lokalisation der PN die Ausprägung der Symptome und die Morbidität. Im Krankheitsverlauf ist ein Fortschreiten des Tumorwachstums mit entsprechender Symptomverschlechterung zu erwarten [17, 46, 47].

Die PN-bedingten Beschwerden sind vielfältig und stark abhängig vom betroffenen Körperbereich. Häufig treten entstellende Deformierungen, therapieresistente Schmerzen sowie funktionelle Einschränkungen auf. Je nach Ausdehnung können PN die Atmung, Blasen- und Darmfunktion, das Sehvermögen oder die Beweglichkeit beeinträchtigen. Insbesondere PN an der Wirbelsäule können zu motorischen Defiziten, Muskelschwäche oder Lähmungen führen. Auch skelettale Veränderungen wie Kleinwuchs, Pseudarthrosen oder Osteoporose sind möglich.

Gerade in der jüngsten Altersgruppe ist die Verfügbarkeit einer wirksamen, systemischen, alters- und gewichtsadaptierten Therapie von besonderer klinischer Relevanz, da PN in frühen Entwicklungsphasen rasch an Volumen zunehmen, funktionelle Beeinträchtigungen verursachen und invasive Eingriffe häufig nicht vertretbar sind. Selumetinib stellt infolge eine gezielte Therapieoption für diese Patientengruppe dar. Die Behandlung kann das Tumorwachstum hemmen, Schmerzen lindern, körperliche Funktionen verbessern und so die Lebensqualität deutlich erhöhen. Vor der Zulassung von Selumetinib war nur eine symptomatische, individuell angepasste Therapie möglich, die häufig unzureichend war.

Im Verhältnis zum klinischen Nutzen werden die UE als akzeptabel und gut behandelbar angesehen

In allen drei Studien konnte bestätigt werden, dass UE, die im Rahmen der Behandlung auftraten, in der Regel erfolgreich behandelt werden konnten. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Selumetinib ist uneingeschränkt positiv für alle Altersgruppen zu bewerten. Selumetinib zeigt auch nach längerer Beobachtungsdauer keine neuen bzw. schwerwiegenden Sicherheitssignale und auftretende UE sind durch die in der Fachinformation beschriebenen Dosisanpassungen gut behandelbar. So weist Selumetinib, insbesondere auch vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung, ein gutes Verträglichkeitsprofil mit gut behandelbaren unerwünschten Ereignissen auf [7].

Fazit zum Zusatznutzen von Selumetinib

Mit Selumetinib steht für Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN eine hoch wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Selumetinib inhibiert selektiv MEK1/2 und hemmt somit wirksam und zuverlässig das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Wachstum der PN. Es handelt sich bei Selumetinib um die erste

zugelassene zielgerichtete Therapie, welche dem Wachstum der PN entgegengewirkt, das Tumorvolumen stabilisiert und reduziert und damit auch wirksam die heterogenen Symptommanifestationen adressiert. Dies ist vor allem für die vorliegende bewertungsrelevante Population der Kinder im Alter von einem Jahr und drei Jahren aufgrund des raschen Wachstums der PN von hoher Bedeutung.

Die klinischen Effekte (volumetrisches Ansprechen der PN, Reduktion der Krankheitslast mit Verbesserungen in Schmerz, Funktion und gesundheitsbezogener Lebensqualität) sind durch klinische Evidenz in älteren pädiatrischen Populationen belegt und werden im Rahmen eines Evidenztransfers auf die Zielpopulation übertragen. Die Voraussetzungen für den Evidenztransfer sind erfüllt: Die Ätiologie ist identisch, das Erkrankungsbild vergleichbar, der Wirkmechanismus altersunabhängig und die systemische Exposition/PK bei alters- und gewichtsadaptierter Dosierung vergleichbar.

Mit Selumetinib wird folglich die hohe Krankheitslast durch die PN-assoziierten Symptome beträchtlich reduziert und auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert. Das gut kontrollierbare Verträglichkeitsprofil von Selumetinib ermöglicht zudem eine zuverlässige Anwendung bei allen Patienten im Anwendungsgebiet.

Die vorliegende bewertungsrelevante Population kann jetzt statt nur symptomatisch auch kausal therapiert werden, indem den Kindern ab einem Jahr eine altersgerechte Formulierung als Granulat vorliegt. Für die Therapietreue ist eine gut akzeptierte Darreichungsform von zentraler Bedeutung. Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz sowie des therapeutischen Bedarfes im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet lassen sich folgende Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens zu Selumetinib treffen:

- Adressierung eines hohen therapeutischen Bedarfes für die Zielpopulation im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren;
- Wirksamkeit in einer Patientenpopulation mit vergleichbarem Erkrankungsbild über alle Altersklassen und mit heterogener Manifestation der Symptomatik in Abhängigkeit von der Lokalisation der PN;
- Deutliche Reduktion des Tumorvolumens, was eine Hemmung des natürlichen Krankheitsverlaufes bedeutet;
- Erzielung eines langanhaltenden Tumoransprechens und damit eine relevante Verbesserung der Entstellung und damit der Stigmatisierung und Folgekomplikationen im Kindes- und Jugendalter;
- Schnell eintretende und signifikante Reduktion der erkrankungsbedingten Schmerzen;
- Klinisch bedeutsame Verbesserungen bei der Symptomatik und Verbesserung der funktionellen Bewertungen;
- Klinisch relevante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität;

- Die Sicherheitsbewertung zeigt ein klassentypisches, überwiegend mild bis moderat ausgeprägtes und durch Dosisanpassungen gut handhabbares Nebenwirkungsprofil ohne neue Sicherheitssignale auch im Rahmen der Langzeitbehandlung;

- Ermöglichen einer wirksamen, systemischen, alters- und gewichtsadaptierten Therapie durch die Verfügbarkeit der Granulatformulierung, sodass jetzt auch Kinder von einem Jahr bis unter drei Jahren von Selumetinib profitieren können;

- Altersunabhängige Wirkung und vergleichbares Ansprechen der Hartkapsel- und Granulatformulierung von Selumetinib;

- Erhöhung der Aussagesicherheit durch kohärente Ergebnisse aus multiplen Evidenzquellen.

Die Evidenz zeigt einen großen therapierelevanten Nutzen über die drei Studien **SPRINKLE**, **SPRINT** und **KOMET** hinweg. Insgesamt ergaben sich ausgeprägte und klinisch relevante Effekte im Hinblick auf den therapierelevanten Nutzen bei gleichzeitig gut steuerbarem Verträglichkeitsprofil. Die Konsistenz dieser Ergebnisse in verschiedenen Altersgruppen stärkt die Aussagekraft des Evidenztransfers und ermöglicht eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens.

Angesichts des hohen therapeutischen Bedarfs in der hier bewertungsrelevanten Altersgruppe von einem Jahr bis unter drei Jahren, der plausibel übertragenen Verbesserungen in Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie der altersgerecht bestätigten Exposition ergibt sich im Rahmen des Evidenztransfers ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Selumetinib in der Zielpopulation.

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 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	beträchtlich
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.	

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung lag keine RCT vor, die den Einsatz von Selumetinib bei Kindern im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 untersuchte. Die einarmige Studie **SPRINKLE** bildet die wesentliche Grundlage für die Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Rahmen des EMA-Zulassungsverfahrens für dieses Anwendungsgebiet. Im vorliegenden Dossier erfolgt die Nutzenbewertung durch einen Evidenztransfer aus der erwachsenen Population, gestützt auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden und Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie **KOMET** (erwachsene Patienten). Darüber hinaus wird die Evidenz aus der pädiatrischen Population ab drei Jahren der Studie **SPRINT** (Kinder ab drei Jahren und Jugendliche) zur Untermauerung der Übertragbarkeit herangezogen, welche neben der Zulassungsstudie **SPRINKLE** im vorliegenden Zulassungsprozess herangezogen wurde [7].

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.

Sofern diesbezüglich Informationen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Metaanalyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[20], Molenberghs 2010[21]).

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 STE (Burzykowski 2006[22]) 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 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 2006[23]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

[20] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[21] 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.
[22] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.
[23] Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

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
– gegebenenfalls 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 beziehungsweise Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Sofern Informationen zu Surrogatendpunkten im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Geben Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument zitiert haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen, sofern vorhanden einen Link (zum Beispiel: https://www.fachinfo.de/) und immer den Stand des Dokuments an.

Sollten zu Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den vorhergehenden Abschnitten Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

Beispielhafte Zitierempfehlungen

Zeitschriftenartikel:

Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM et al. DYNAMO: A Phase II Study of Duvelisib (IPI-145) in Patients With Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2019; 37(11): 912-922. https://doi.org/10.1200/jco.18.00915.

Online Quelle:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 16.02.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

Monografie:

Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S. Basislehrbuch Innere Medizin. München: Elsevier; 2018.

Buchbeitrag

Felser G, Klemperer D. Psychologische Aspekte von Interessenkonflikten. In: Lieb K, Klemperer D, Ludwig WD (Ed). Interessenkonflikte in der Medizin; Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten. Berlin: Springer; 2011. S. 27-45.

Unveröffentlichter Studienbericht

Bristol Myers Squibb. A Phase 3 Randomized, Double-blind, Multi-center Study of Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Subjects with High Risk Invasive Urothelial Carcinoma; study CA209274; Primary Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.

1. AstraZeneca. Koselugo® 5 mg / 7,5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel: Fachinformation [online]. Stand: 01.2026. URL: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff: 21.01.2026]. 2026.
2. AstraZeneca. Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln: Fachinformation [online]. Stand: 01.2026. URL: https://www.fachinfo.de [Zugriff: 21.01.2026]. 2026.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). Vorgangsnummer 2021-08-15-D-714 [online]. Stand: 15.08.2021. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/726/ [Zugriff: 02.12.2025]. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). Vorgangsnummer 2023-07-01-D-959 [online]. Stand: 01.07.2023. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/964/ [Zugriff: 02.12.2025]. 2023.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Neurofibromatose Typ 1 (≥ 3 bis < 18 Jahre)). Vorgangsnummer 2025-11-15-D-1265 [online]. Stand: 15.11.2025. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1284/ [Zugriff: 02.12.2025]. 2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neues Anwendungsgebiet: Neurofibromatose Typ 1 (≥ 18 Jahre)). Vorgangsnummer 2025-11-15-D-1266 [online]. Stand: 15.11.2025. URL: https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1283/ [Zugriff: 02.12.2025]. 2025.

7. European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report on a group of an extension(s) marketing authorisation and a variation. Koselugo. International non-proprietary name: Selumetinib. Procedure No. EMEA/H/C/005244/X/0018/G. Stand: 13.11.2025. 2025.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß§ 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-031. Selumetinib zur Behandlung der Neurofibromatose. Stand: 02.06.2021. 2021.
9. European Medicines Agency (EMA). Structured guidance on the use of extrapolation [online]. Stand: 14.02.2022. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/structured-guidance-use-extrapolation_en.pdf [Zugriff: 17.12.2025]. 2022.
10. Europäische Union (EU). VERORDNUNG (EG) Nr. 1901/2006 DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 [online]. Stand: 27.12.2006. URL: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=uriserv:OJ.L_.2006.378.01.0001.01.DEU#:~:text=Verordnung%20%28EG%29%20Nr.%201901%2F2006%20des%20Europ%C3%A4ischen%20Parlaments%20und,726%2F2004%20%28Text%20von%20Bedeutung%20f%C3%BCr%20den%20EWR%29%20ABl. [Zugriff: 17.12.2025]. 2006.
11. 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) § 5 Zusatznutzen [online]. Stand: 04.03.2025. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf [Zugriff: 24.11.2025]. 2025.
12. Yap, Y.-S., McPherson, J. R., Ong, C.-K., Rozen, S. G., Teh, B.-T. et al. The NF1 gene revisited–from bench to bedside. Oncotarget 2014; 5(15): 5873.
13. Friedman, J. M. Neurofibromatosis 1. In: Adam, M. P., Ardinger, H. H., Pagon, R. A., Wallace, S. E., Bean, L. J. H., Mirzaa, G., Amemiya, A., editors.: GeneReviews®. University of Washington, Seattle. Seattle (WA). 1998: 13.
14. Jouhilahti, E.-M., Peltonen, S., Heape, A. M., Peltonen, J. The pathoetiology of neurofibromatosis 1. The American Journal of Pathology 2011; 178(5): 1932-9.
15. Bergqvist, C., Servy, A., Valeyrie-Allanore, L., Ferkal, S., Combemale, P. et al. Neurofibromatosis 1 French national guidelines based on an extensive literature review since 1966. Orphanet Journal of Rare Diseases 2020; 15(1): 1-23.
16. Akshintala, S., Baldwin, A., Liewehr, D. J., Goodwin, A., Blakeley, J. O. et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. Neuro Oncology 2020; 22(9): 1368-78.
17. Gross, A. M., Singh, G., Akshintala, S., Baldwin, A., Dombi, E. et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. Neuro-Oncology 2018; 20(12): 1643-51.
18. Needle, M. N., Cnaan, A., Dattilo, J., Chatten, J., Phillips, P. C. et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. J Pediatr 1997; 131(5): 678-82.

19. Legius, E., Messiaen, L., Wolkenstein, P., Pancza, P., Avery, R. A. et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. Genetics in Medicine 2021: 1-8.
20. Prada, C. E., Rangwala, F. A., Martin, L. J., Lovell, A. M., Saal, H. M. et al. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. J Pediatr 2012; 160(3): 461-7.
21. Wu, P.-K., Park, J.-I. MEK1/2 inhibitors: molecular activity and resistance mechanisms. Seminars in oncology. Semin Oncol. 2015: 849-62.
22. Yeh, T. C., Marsh, V., Bernat, B. A., Ballard, J., Colwell, H. et al. Biological characterization of ARRY-142886 (AZD6244), a potent, highly selective mitogen-activated protein kinase kinase 1/2 inhibitor. Clinical Cancer Research 2007; 13(5): 1576-83.
23. Rasmussen, S. A., Yang, Q., Friedman, J. M. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. Am J Hum Genet 2001; 68(5): 1110-8.
24. Dombi, E., Solomon, J., Gillespie, A. J., Fox, E., Balis, F. M. et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. Neurology 2007; 68(9): 643-7.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)) [online]. Stand: 21.12.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10062/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_TrG.pdf [Zugriff: 17.12.2025]. 2023.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Selumetinib [online]. Stand: 21.12.2021. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-726/2021-12-21_Wortprotokoll_Selumetinib_D-714.pdf [Zugriff: 17.12.2025]. 2021.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Vismodegib [online]. Stand: 06.02.2014. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf [Zugriff: 17.12.2025]. 2014.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Propranolol [online]. Stand: 19.02.2015. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3117/2015-02-19_AM-RL-XII_Propranolol_2014-09-01-D-128_TrG.pdf [Zugriff: 17.12.2025]. 2015.
29. 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 – Ingenolmebutat (Aufhebung des Beschlusses vom 21. Februar 2019) [online]. Stand: 20.08.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6790/2020-08-20_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_Aufhebung-Beschluss-21-02-2019_TrG.pdf [Zugriff: 17.12.2025]. 2020.

30. Wolters, P. L., Martin, S., Merker, V. L., Gardner, K. L., Hingtgen, C. M. et al. Patient-reported outcomes in neurofibromatosis and schwannomatosis clinical trials. Neurology 2013; 81(21 Suppl 1): S6-14.
31. Blakeley, J. O., Plotkin, S. R. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. Neuro Oncol 2016; 18(5): 624-38.
32. World Health Organization (WHO) Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Motor Development Study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr Suppl 2006; 450: 86-95.
33. Michalec, D. Bayley Scales of Infant Development: Third Edition. In: Goldstein, S., Naglieri, J. A., editors.: Encyclopedia of Child Behavior and Development. Springer US. Boston, MA. 2011: 215-7.
34. 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: Burosumab [online]. Stand: 02.01.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3331/2019-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Burosumab_D-492.pdf [Zugriff: 24.11.2025]. 2020.
35. 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 [online]. Stand: 02.10.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6801/2023-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Selumetinib_D-959.pdf [Zugriff: 24.11.2025]. 2023.
36. Ferner, R. E., Huson, S. M., Thomas, N., Moss, C., Willshaw, H. et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. Journal of Medical Genetics 2007; 44(2): 81-8.
37. Donahue, S. P., Nixon, C. N. Visual System Assessment in Infants, Children, and Young Adults by Pediatricians. Pediatrics 2016; 137(1): 28-30.
38. 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 Voretigen Neparvovec [online]. Stand: 15.07.2019. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3039/2019-04-15_Nutzenbewertung-G-BA-Voretigen-Neparvovec-D-436.pdf [Zugriff: 17.12.2025]. 2019.
39. Bouty, A., Dobremez, E., Harper, L., Harambat, J., Bouteiller, C. et al. Bladder Dysfunction in Children with Neurofibromatosis Type I: Report of Four Cases and Review of the Literature. Urologia Internationalis 2018; 100(3): 339-45.
40. Chen, A. P., Coyne, G. O., Wolters, P. L., Martin, S., Farschtschi, S. 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.
41. World Health Organization (WHO). International Classification of Functioning, Disability and Health: Children and Youth Version (ICF-CY) [online]. URL: https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/81e04699-2930-4da2-ac97-76725c7dcc07/content [Zugriff: 18.12.2025]. 2007.

42. 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: Tisagenlecleucel (ALL) [online]. Stand: 01.07.2020. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3666/2020-03-15_Nutzenbewertung-G-BA_Tisagenlecleucel_D-529.pdf [Zugriff: 17.12.2025]. 2020.
43. Zhao, Y., Adjei, A. A. The clinical development of MEK inhibitors. Nat Rev Clin Oncol 2014; 11(7): 385-400.
44. Klesse, L. J., Jordan, J. T., Radtke, H. B., Rosser, T., Schorry, E. et al. The Use of MEK Inhibitors in Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumors and Management of Toxicities. Oncologist 2020; 25(7): e1109-e16.
45. Azizi, A. A., Hargrave, D., Passos, J., Wolkenstein, P., Rosenbaum, T. 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.
46. Anderson, J. L., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1. Handb Clin Neurol 2015; 132: 75-86.
47. Jensen, S. E., Patel, Z. S., Listernick, R., Charrow, J., Lai, J. S. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. Journal of Clinical Psychology in Medical Settings 2019; 26(3): 259-70.
48. Wong, S. S., Wilczynski, N. L., Haynes, R. B. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. Journal of the Medical Library Association 2006; 94(4): 451-5.
49. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 18.11.2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf [Zugriff: 17.12.2025]. 2025.
50. Lefebvre, C., Glanville, J., Briscoe S, Featherstone, R., Littlewood, A. et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.5. Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. URL: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/chapter04-tech-supplonlinepdfv65270924 [Zugriff: 24.11.2025]. 2024.
51. AstraZeneca. Clinical Study Report – D1346C00004: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). Clinical Study Report (Primary Analysis). Data on File. Stand: 05.08.2024. 2024.
52. AstraZeneca. Clinical Study Protocol – D1346C00004: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). Version 5.0. Data on File. Stand: 15.03.2024. 2024.

53. clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥1 to <7 Years With NF1-related Symptomatic, Inoperable PN (SPRINKLE). NCT05309668. AstraZeneca (Sponsor) [online]. Stand: 14.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05309668 [Zugriff: 14.12.2025]. 2025.
54. EU Clinical Trials Register (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 Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE). 2020-005608-20. AstraZeneca AB (Sponsor) [online]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005608-20 [Zugriff: 14.12.2025]. 0000.
55. Clinical Trials Information System (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. Astrazeneca AB (Sponsor) [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506357-38-00 [Zugriff: 14.12.2025]. 2024.
56. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 8.0 [online]. Stand: 19.12.2025. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_v8-0.pdf [Zugriff: 22.01.2026]. 2025.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Recherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Recherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche et cetera). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (zum Beispiel Medline), die verwendete Suchoberfläche (zum Beispiel NML, Ovid et cetera), das Datum der Suche, das Zeitsegment (zum Beispiel: „1946 to 2024 week 07“) 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).

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	23.08.2024
Zeitsegment	ALL <1946 to August 23, 2024>
Suchfilter	Lefebvre [Quelle[24]] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	**Suchbegriffe**	Ergebnis
1	exp Myocardial Infarction/ or Acute Coronary Syndrome/	215276
2	exp Percutaneous Coronary Intervention/	67684
3	((acute adj1 coronary adj1 syndrome*) or (myocardial adj1 infarction)).ti,ab.	243348
4	(percutaneous adj1 coronary adj1 intervention*).ti,ab.	46088
5	or/1-4	354183
6	ticagrelor*.mp.	4448
7	exp randomized controlled trial/	621265
8	controlled clinical trial.pt.	95592
9	(randomized or placebo or randomly).ab.	1146056
10	clinical trials as topic.sh.	203134
11	trial.ti.	316232
12	or/7-11	1622239
13	exp animals/ not humans.sh.	5251605
14	12 not 13	1494779
15	and/5-6,14	1144

[24] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.4; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2024 [Zugriff: 21.02.2024]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-04-technical-supplement-searching-and-selecting-studies. 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	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	17. November 2025	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	93
2	neurofibromatosis[a]	261
3	neurofibromatoses[a]	77
4	NF1 OR NF-1 OR NFI OR NF-I[a]	370
5	Recklinghausen*[a]	16
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	503
7	plexiform*[a]	154
8	PN OR PNs OR PNF OR PNFs[a]	10.516
9	MeSH descriptor: [Neurofibroma, Plexiform] explode all trees	15
10	#7 OR #8 OR #9	10.655
11	Selumetinib[a]	152
12	Koselugo[a]	1
13	AZD6244[a]	101
14	AZD 6244[a]	1
15	ARRY 142886[a]	62
16	ARRY142886[a]	4
17	L01EE04[a]	0
18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	183
19	#6 AND #10 AND #18	14
a: “word variations have been searched”		

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	17. November 2025
Zeitsegment	1974 bis 17. November 2025
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [48] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp neurofibromatosis type 1/	7.848
2	neurofibromatosis.mp.	30.243
3	neurofibromatoses.mp.	273
4	neurofibromatosis type 1.mp.	12.730
5	neurofibromatosis type I.mp.	1.334
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	672
7	type I neurofibromatosis.mp.	183
8	neurofibromatosis 1.mp.	2.390
9	neurofibromatosis I.mp.	154
10	NF1.mp.	15.059
11	NFI.mp.	1.983
12	NF-1.mp.	2.313
13	NF-I.mp.	229
14	neurofibromatoses type 1.mp.	4
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	4
19	neurofibromatoses I.mp.	1
20	Recklinghausen*.mp.	3.414
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	40.151
22	plexiform* neurofibroma*.mp.	2.441
23	plexiform* lesion*.mp.	555
24	plexiform* tumo*.mp.	96
25	plexiform* neuroma*.mp.	42
26	neurofibroma*, plexiform*.mp.	129
27	(PN OR PNs).mp.	74.593
28	(PNF OR PNFs).mp.	3.790
29	elephantiasis neuromatos*.mp.	35
30	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	7

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	17. November 2025	
Zeitsegment	1974 bis 17. November 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [48] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
31	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30	80.805
32	exp selumetinib/	4.879
33	selumetinib.mp.	4.967
34	Koselugo.mp.	45
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	900
37	AZD 6244.mp.	1.287
38	ARRY142886.mp.	11
39	ARRY 142886.mp.	454
40	L01EE04.mp.	0
41	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	5.033
42	21 AND 31 AND 41	265
43	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	2.838.934
44	43 AND 42	14

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	17. November 2025
Zeitsegment	1946 bis 17. November 2025
Suchfilter	Filter für randomisierte Studien nach Lefebvre 2024 [50] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Neurofibromatosis 1/	11.328
2	neurofibromatosis.mp.	21.129
3	neurofibromatoses.mp.	2.388
4	neurofibromatosis type 1.mp.	7.416
5	neurofibromatosis type I.mp.	920
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	520
7	type I neurofibromatosis.mp.	140
8	neurofibromatosis 1.mp.	12.312
9	neurofibromatosis I.mp.	109
10	NF1.mp.	8.630
11	NFI.mp.	2.611
12	NF-1.mp.	1.577
13	NF-I.mp.	193
14	neurofibromatoses type 1.mp.	2
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	3
19	neurofibromatoses I.mp.	0
20	Recklinghausen*.mp.	3.517
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	27.608
22	exp Neurofibroma, Plexiform/	806
23	plexiform* neurofibroma*.mp.	1.750
24	plexiform* lesion*.mp.	324
25	plexiform* tumo*.mp.	69
26	plexiform* neuroma*.mp.	53
27	neurofibroma*, plexiform*.mp.	848
28	(PN OR PNs).mp.	39.235
29	(PNF OR PNFs).mp.	2.021

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17. November 2025	
Zeitsegment	1946 bis 17. November 2025	
Suchfilter	Filter für randomisierte Studien nach Lefebvre 2024 [50] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2023 revision)	
30	elephantiasis neuromatos*.mp.	37
31	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	5
32	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	43.191
33	selumetinib.mp.	712
34	Koselugo.mp.	10
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	356
37	AZD 6244.mp.	520
38	ARRY142886.mp.	3
39	ARRY 142886.mp.	115
40	L01EE04.mp.	0
41	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	1.045
42	21 AND 32 AND 41	128
43	exp randomized controlled trial/	651.839
44	controlled clinical trial.pt.	95.748
45	randomized.ab.	717.984
46	placebo.ab.	263.869
47	clinical trials as topic.sh.	206.143
48	randomly.ab.	473.513
49	trial.ti.	351.033
50	43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49	1.729.232
51	exp animals/ NOT humans.sh.	5.395.109
52	50 NOT 51	1.595.588
53	42 AND 52	10

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

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	17. November 2025	
Zeitsegment	Keine zeitliche Einschränkung	
Suchfilter	Keine Einschränkung	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Neurofibromatosis 1] explode all trees	93
2	neurofibromatosis[a]	261
3	neurofibromatoses[a]	77
4	NF1 OR NF-1 OR NFI OR NF-I[a]	370
5	Recklinghausen*[a]	16
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	503
7	plexiform*[a]	154
8	PN OR PNs OR PNF OR PNFs[a]	10.516
9	MeSH descriptor: [Neurofibroma, Plexiform] explode all trees	15
10	#7 OR #8 OR #9	10.655
11	Selumetinib[a]	152
12	Koselugo[a]	1
13	AZD6244[a]	101
14	AZD 6244[a]	1
15	ARRY 142886[a]	62
16	ARRY142886[a]	4
17	L01EE04[a]	0
18	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	183
19	#6 AND #10 AND #18	14
a: “word variations have been searched”		

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	17. November 2024
Zeitsegment	1974 bis 17. November 2024
Suchfilter	Kein Filter

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp neurofibromatosis type 1/	7.848
2	neurofibromatosis.mp.	30.243
3	neurofibromatoses.mp.	273
4	neurofibromatosis type 1.mp.	12.730
5	neurofibromatosis type I.mp.	1.334
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	672
7	type I neurofibromatosis.mp.	183
8	neurofibromatosis 1.mp.	2.390
9	neurofibromatosis I.mp.	154
10	NF1.mp.	15.059
11	NFI.mp.	1.983
12	NF-1.mp.	2.313
13	NF-I.mp.	229
14	neurofibromatoses type 1.mp.	4
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	4
19	neurofibromatoses I.mp.	1
20	Recklinghausen*.mp.	3.414
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	40.151
22	plexiform* neurofibroma*.mp.	2.441
23	plexiform* lesion*.mp.	555
24	plexiform* tumo*.mp.	96
25	plexiform* neuroma*.mp.	42
26	neurofibroma*, plexiform*.mp	129
27	(PN OR PNs).mp.	74.593
28	(PNF OR PNFs).mp.	3.790
29	elephantiasis neuromatos*.mp.	35
30	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	7

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	17. November 2024	
Zeitsegment	1974 bis 17. November 2024	
Suchfilter	Kein Filter	
31	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30	80.805
32	exp selumetinib/	4.879
33	selumetinib.mp.	4.967
34	Koselugo.mp.	45
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	900
37	AZD 6244.mp.	1.287
38	ARRY142886.mp.	11
39	ARRY 142886.mp.	454
40	L01EE04.mp.	0
41	32 OR 33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	5.033
42	21 AND 31 AND 41	265

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	Ovid®
Datum der Suche	17. November 2025
Zeitsegment	1946 bis 17. November 2025
Suchfilter	Kein Filter

#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp Neurofibromatosis 1/	11.328
2	neurofibromatosis.mp.	21.129
3	neurofibromatoses.mp.	2.388
4	neurofibromatosis type 1.mp.	7.416
5	neurofibromatosis type I.mp.	920
6	type 1 neurofibromatosis.mp.	520
7	type I neurofibromatosis.mp.	140
8	neurofibromatosis 1.mp.	12.312
9	neurofibromatosis I.mp.	109
10	NF1.mp.	8.630
11	NFI.mp.	2.611
12	NF-1.mp.	1.577
13	NF-I.mp.	193
14	neurofibromatoses type 1.mp.	2
15	neurofibromatoses type I.mp.	0
16	type 1 neurofibromatoses.mp.	0
17	type I neurofibromatoses.mp.	0
18	neurofibromatoses 1.mp.	3
19	neurofibromatoses I.mp.	0
20	Recklinghausen*.mp.	3.517
21	1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19 OR 20	27.608
22	exp Neurofibroma, Plexiform/	806
23	plexiform* neurofibroma*.mp.	1.750
24	plexiform* lesion*.mp.	324
25	plexiform* tumo*.mp.	69
26	plexiform* neuroma*.mp.	53
27	neurofibroma*, plexiform*.mp.	848
28	(PN OR PNs).mp.	39.235
29	(PNF OR PNFs).mp.	2.021
30	elephantiasis neuromatos*.mp.	37

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	Ovid®	
Datum der Suche	17. November 2025	
Zeitsegment	1946 bis 17. November 2025	
Suchfilter	Kein Filter	
31	elephantiasis neurofibromatos*.mp.	5
32	22 OR 23 OR 24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31	43.191
33	selumetinib.mp.	712
34	Koselugo.mp.	10
35	606143-52-6.mp.	0
36	AZD6244.mp.	356
37	AZD 6244.mp.	520
38	ARRY142886.mp.	3
39	ARRY 142886.mp.	115
40	L01EE04.mp.	0
41	33 OR 34 OR 35 OR 36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40	1.045
42	21 AND 32 AND 41	128

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 et cetera) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/Studienergebnisdatenbank (zum Beispiel clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (zum Beispiel 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.

Wird im Falle einer vorangegangenen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

Studienregister/Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	23.08.2024
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	(ticagrelor OR AZD-6140) AND (acute coronary syndrome OR myocardial infarction) [Other terms]
Treffer	452

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	17. November 2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Condition/disease Plexiform Neurofibroma OR neurofibromatosis Other terms selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR AZD-6244 OR ARRY-142886 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04
Treffer	**32**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17. November 2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04) AND (plexiform* OR neurofibroma* OR NF1)
Treffer	**6**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	17. November 2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	selumetinib, Koselugo, 606143-52-6, AZD6244, AZD 6244, ARRY142886, ARRY 142886, L01EE04
Treffer	**6**

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	17. November 2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Condition/disease Plexiform Neurofibroma OR neurofibromatosis Other terms selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR AZD-6244 OR ARRY-142886 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04
Treffer	**32**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	17. November 2025
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(selumetinib OR Koselugo OR 606143-52-6 OR AZD6244 OR AZD 6244 OR ARRY142886 OR ARRY 142886 OR L01EE04) AND (plexiform* OR neurofibroma* OR NF1)
Treffer	**6**

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	Clinical Trials Information System (CTIS)
Internetadresse	https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en
Datum der Suche	17. November 2025
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	selumetinib, Koselugo, 606143-52-6, AZD6244, AZD 6244, ARRY142886, ARRY 142886, L01EE04
Treffer	**6**

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Recherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der/den bibliografischen Recherche(n) im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine im Volltext gesichteten Dokumente ausgeschlossen.

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

Kriterium A1: Patientenpopulation (Indikation)

1. Adeyemi, A., Gross, A. M., Baldwin, A., Dombi, E., Widemann, B. C. et al. Selumetinib in pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma: Propensity score analysis of SPRINT vs. natural history control arm. Neuro-oncology advances 2025; 7(1): 1–9.
2. Hwang, J., Yoon, H. M., Lee, B. H., Kim, P. H., Kim, K. W. Efficacy and Safety of Selumetinib in Pediatric Patients With Neurofibromatosis Type 1: A Systematic Review and Meta-analysis. Neurology 2022; 98(9): e938-e46.
3. Lemberg, K. M., Gross, A. M., Sproule, L. M., Liewehr, D. J., Dombi, E. et al. Anthropometric measurements of children with neurofibromatosis type I: impact of plexiform neurofibroma volume and treatment. Pediatric Research 2025; 97(6): 1918–1928.

Kriterium A2: Intervention

4. Vaassen, P., Durr, N. R., Rosenbaum, T. Treatment of Plexiform Neurofibromas with MEK Inhibitors: First Results with a New Therapeutic Option. Neuropediatrics 2022; 53(1): 52-60.

Kriterium A6: Publikationstyp

5. Caiffa, T., Tessitore, A., Magnolato, A., Petz, M., Bobbo, M. et al. Characterization of Cardiac Function by Echocardiographic Global Longitudinal Strain in a Cohort of Children with Neurofibromatosis Type 1 Treated with Selumetinib. Paediatric drugs 2023; 25(2): 217-24.
6. Han, Y., Li, B., Yu, X., Liu, J., Zhao, W. et al. Efficacy and safety of selumetinib in patients with neurofibromatosis type 1 and inoperable plexiform neurofibromas: a systematic review and meta-analysis. Journal of neurology 2024; 271(5): 2379-89.

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 et cetera) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel 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.

Sofern Informationen zu durch die Studienregistersuche(n)/Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
[001]	NCT06735820	clinicaltrials.gov: NCT06735820. Early Phase Study to Evaluate the MEK Inhibitor Selumetinib With the MDM2 Inhibitor APG-115 in Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Pre-malignant and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 03.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06735820. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[002]	NCT05825365	clinicaltrials.gov: NCT05825365. The Efficacy of Selumetinib in Chinese Paediatric Participants With Post-operative Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated PNs: A PhaseII, Multicenter, Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study [online]. Stand: 14.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05825365. [Zugriff: 17.11.2025]. 2023.	A1
[003]	NCT06763315	clinicaltrials.gov: NCT06763315. The Efficacy, Safety, and Long-Term Prognosis of Low-Dose Selumetinib in the Treatment of Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas in Chinese Children: a Multicenter Randomized Controlled Trial [online]. Stand: 08.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06763315. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[004]	NCT03326388	clinicaltrials.gov: NCT03326388. 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 Pathway Glioma [online]. Stand: 04.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03326388. [Zugriff: 17.11.2025]. 2024.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[005]	NCT01089101	clinicaltrials.gov: NCT01089101. A Phase 1 and Phase II and Re-Treatment Study of AZD6244 for Recurrent or Refractory Pediatric Low Grade Glioma [online]. Stand: 26.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01089101. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[006]	NCT04590235	clinicaltrials.gov: NCT04590235. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 08.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04590235. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[007]	NCT04495127	clinicaltrials.gov: NCT04495127. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 26.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04495127. [Zugriff: 17.11.2025]. 2023.	A1
[008]	NCT06502171	clinicaltrials.gov: NCT06502171. A Phase 1/1b/2 Study of Cabozantinib in Combination With Selumetinib for Plexiform Neurofibroma in Adults and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 17.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06502171. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[009]	NCT05253131	clinicaltrials.gov: NCT05253131. A Phase 1/2 Trial of the MEK Inhibitor Selumetinib and Bromodomain Inhibitor With Durvalumab (MEDI4736), a PD-L1 Antibody for Sarcomas Including Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (NF112) [online]. Stand: 08.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05253131. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[010]	NCT06188741	clinicaltrials.gov: NCT06188741. Phase 2 Trial of Selumetinib for the Prevention of Plexiform Neurofibroma Growth and Morbidity in Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 03.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06188741. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[011]	NCT03095248	clinicaltrials.gov: NCT03095248. Phase 2 Trial of Selumetinib in Patients With Neurofibromatosis Type II Related Tumors [online]. Stand: 22.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03095248. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[012]	NCT04166409	clinicaltrials.gov: NCT04166409. A Phase 3 Randomized Non-Inferiority Study of Carboplatin and Vincristine Versus Selumetinib (NSC# 748727) in Newly Diagnosed or Previously Untreated Low-Grade Glioma (LGG) Not Associated With BRAFV600E Mutations or Systemic Neurofibromatosis Type 1 (NF1) [online]. Stand: 12.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04166409. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[013]	NCT03871257	clinicaltrials.gov: NCT03871257. A Phase 3 Randomized Study of Selumetinib Versus Carboplatin/Vincristine in Newly Diagnosed or Previously Untreated Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Associated Low-Grade Glioma (LGG) [online]. Stand: 28.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03871257. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[014]	NCT04576117	clinicaltrials.gov: NCT04576117. A Phase 3 Study of Selumetinib (NSC# 748727) or Selumetinib in Combination With Vinblastine for Non-NF1, Non-TSC Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Gliomas (LGGs) Lacking BRAFV600E or IDH1 Mutations [online]. Stand: 07.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576117. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[015]	NCT03649165	clinicaltrials.gov: NCT03649165. A Phase I, Open-label, Single-center Relative Bioavailability and Food Effect Randomized Crossover Study of New Granule and Capsule Formulations of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 08.11.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03649165. [Zugriff: 17.11.2025]. 2018.	A1
[016]	NCT05101148	clinicaltrials.gov: NCT05101148. 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 Related Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 10.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05101148. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[017]	NCT01362803	clinicaltrials.gov: NCT01362803. A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hydrogen Sulfate in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 10.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01362803. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[018]	NCT02407405	clinicaltrials.gov: NCT02407405. Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 10.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02407405. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[019]	NCT03109301	clinicaltrials.gov: NCT03109301. A Phase II Trial of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK1/2) Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) [online]. Stand: 05.04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03109301. [Zugriff: 17.11.2025]. 2019.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[020]	NCT04924608	clinicaltrials.gov: NCT04924608. 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) [online]. Stand: 17.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924608. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[021]	NCT02839720	clinicaltrials.gov: NCT02839720. Pilot Study of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) for Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Cutaneous Neurofibromas (CNF) [online]. Stand: 06.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02839720. [Zugriff: 17.11.2025]. 2023.	A1
[022]	NCT06620354	clinicaltrials.gov: NCT06620354. Prospective, One-arm, Phase II Clinical Study of Smeitinib Hydrosulfate Capsules for the Treatment of Patients With Type I Neurofibromatosis [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06620354. [Zugriff: 17.11.2025]. 2024.	A1
[023]	NCT06621082	clinicaltrials.gov: NCT06621082. A Prospective, One-arm, Phase II Clinical Study of Smeitinib Hydrosulfate Capsules for the Treatment of Patients With Type I Neurofibromatosis After Surgery [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06621082. [Zugriff: 17.11.2025]. 2024.	A1
[024]	NCT03433183	clinicaltrials.gov: NCT03433183. SARC031: A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Combination With the mTOR Inhibitor Sirolimus for Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 26.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03433183. [Zugriff: 17.11.2025]. 2023.	A1
[025]	NCT05891847	clinicaltrials.gov: NCT05891847. Non-interventional Study of Patients With Plexiform Neurofibromas and Neurofibromatosis Type I Starting Selumetinib in Russia [online]. Stand: 10.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05891847. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[026]	NCT06175637	clinicaltrials.gov: NCT06175637. Observational Study of the Effectiveness and Safety of the MEK 1/2 Inhibitor (MEKi) Koselugo (Selumetinib) in Pediatric Patients With Symptomatic, Inoperable, Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 22.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06175637. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[027]	NCT05388370	clinicaltrials.gov: NCT05388370. Post-Authorisation Safety Study of Paediatric Patients Initiating Selumetinib: A Multiple-Country Prospective Cohort Study [online]. Stand: 03.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388370. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[028]	NCT06360406	clinicaltrials.gov: NCT06360406. Real-World Treatment Study of Koselugo (Selumetinib) [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06360406. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[029]	NCT04879160	clinicaltrials.gov: NCT04879160. Systematically Assessing Changes in Plexiform Neurofibroma Related Disfigurement From Photographs of Subjects With Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Clinical Trial [online]. Stand: 22.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04879160. [Zugriff: 17.11.2025]. 2024.	A1
[030]	NCT03259633	clinicaltrials.gov: NCT03259633. An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 With Inoperable, Progressive/Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 01.05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03259633. [Zugriff: 17.11.2025]. 2020.	A5
[031]	NCT05309668	clinicaltrials.gov: NCT05309668. 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) [online]. Stand: 14.05.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05309668. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A5
[032]	NCT05683678	clinicaltrials.gov: NCT05683678. US Selumetinib Registry [online]. Stand: 04.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05683678. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A6
EU-CTR			
[033]	2020-005607-39	EU-CTR: 2020-005607-39. 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) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005607-39 [Zugriff: 17.11.2025]. 0000.	A1
[034]	2016-003904-29	EU-CTR: 2016-003904-29. 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 Lymphoblastic Leukaemia [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003904-29 [Zugriff: 17.11.2025]. 0000.	A1
[035]	2017-002635-41	EU-CTR: 2017-002635-41. 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 pathway glaiom [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002635-41 [Zugriff: 17.11.2025]. 0000.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[036]	2016-000847-16	EU-CTR: 2016-000847-16. 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 Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000847-16 [Zugriff: 17.11.2025]. 0000.	A1
[037]	2020-005648-52	EU-CTR: 2020-005648-52. 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) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005648-52 [Zugriff: 17.11.2025]. 0000.	A1
[038]	2020-005608-20	EU-CTR: 2020-005608-20. 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) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005608-20 [Zugriff: 17.11.2025]. 0000.	A5
CTIS			
[039]	2023-507336-20-00	CTIS: 2023-507336-20-00. 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) [online]. Stand: 23.10.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507336-20-00 [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[040]	2022-500685-10-00	CTIS: 2022-500685-10-00. An Open-label Study to check Safety, Tolerability and medication behaviour of a capsule with AZD6244 in Patients with Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 19.09.2024. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500685-10-00 [Zugriff: 17.11.2025]. 2024.	A1
[041]	2024-513934-40-00	CTIS: 2024-513934-40-00. Clinical utility of a next generation sequencing-based “oncochip” for therapeutic decision in metastatic breast cancer. Study SHARP [online]. Stand: 18.11.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513934-40-00 [Zugriff: 17.11.2025]. 2024.	A1
[042]	2023-504624-25-00	CTIS: 2023-504624-25-00. 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) [online]. Stand: 26.02.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504624-25-00 [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[043]	2024-517216-29-00	CTIS: 2024-517216-29-00. 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) [online]. Stand: 11.08.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517216-29-00 [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[044]	2023-506357-38-00	CTIS: 2023-506357-38-00. 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) [online]. Stand: 19.09.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-506357-38-00 [Zugriff: 17.11.2025]. 2024.	A5

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

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
clinicaltrials.gov			
[001]	NCT06735820	clinicaltrials.gov: NCT06735820. Early Phase Study to Evaluate the MEK Inhibitor Selumetinib With the MDM2 Inhibitor APG-115 in Patients With Neurofibromatosis Type 1 and Pre-malignant and Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 03.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06735820. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[002]	NCT05825365	clinicaltrials.gov: NCT05825365. The Efficacy of Selumetinib in Chinese Paediatric Participants With Post-operative Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated PNs: A PhaseII, Multicenter, Randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study [online]. Stand: 14.08.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05825365. [Zugriff: 17.11.2025]. 2023.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[003]	NCT06763315	clinicaltrials.gov: NCT06763315. The Efficacy, Safety, and Long-Term Prognosis of Low-Dose Selumetinib in the Treatment of Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas in Chinese Children: a Multicenter Randomized Controlled Trial [online]. Stand: 08.01.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06763315. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[004]	NCT03326388	clinicaltrials.gov: NCT03326388. 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 Pathway Glioma [online]. Stand: 04.04.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03326388. [Zugriff: 17.11.2025]. 2024.	A1
[005]	NCT01089101	clinicaltrials.gov: NCT01089101. A Phase 1 and Phase II and Re-Treatment Study of AZD6244 for Recurrent or Refractory Pediatric Low Grade Glioma [online]. Stand: 26.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01089101. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[006]	NCT04590235	clinicaltrials.gov: NCT04590235. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 08.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04590235. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[007]	NCT04495127	clinicaltrials.gov: NCT04495127. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 26.04.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04495127. [Zugriff: 17.11.2025]. 2023.	A1
[008]	NCT06502171	clinicaltrials.gov: NCT06502171. A Phase 1/1b/2 Study of Cabozantinib in Combination With Selumetinib for Plexiform Neurofibroma in Adults and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 17.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06502171. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[009]	NCT05253131	clinicaltrials.gov: NCT05253131. A Phase 1/2 Trial of the MEK Inhibitor Selumetinib and Bromodomain Inhibitor With Durvalumab (MEDI4736), a PD-L1 Antibody for Sarcomas Including Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (NF112) [online]. Stand: 08.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05253131. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[010]	NCT06188741	clinicaltrials.gov: NCT06188741. Phase 2 Trial of Selumetinib for the Prevention of Plexiform Neurofibroma Growth and Morbidity in Neurofibromatosis Type 1 [online]. Stand: 03.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06188741. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[011]	NCT03095248	clinicaltrials.gov: NCT03095248. Phase 2 Trial of Selumetinib in Patients With Neurofibromatosis Type II Related Tumors [online]. Stand: 22.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03095248. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[012]	NCT04166409	clinicaltrials.gov: NCT04166409. A Phase 3 Randomized Non-Inferiority Study of Carboplatin and Vincristine Versus Selumetinib (NSC# 748727) in Newly Diagnosed or Previously Untreated Low-Grade Glioma (LGG) Not Associated With BRAFV600E Mutations or Systemic Neurofibromatosis Type 1 (NF1) [online]. Stand: 12.11.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04166409. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[013]	NCT03871257	clinicaltrials.gov: NCT03871257. A Phase 3 Randomized Study of Selumetinib Versus Carboplatin/Vincristine in Newly Diagnosed or Previously Untreated Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Associated Low-Grade Glioma (LGG) [online]. Stand: 28.07.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03871257. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[014]	NCT04576117	clinicaltrials.gov: NCT04576117. A Phase 3 Study of Selumetinib (NSC# 748727) or Selumetinib in Combination With Vinblastine for Non-NF1, Non-TSC Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Gliomas (LGGs) Lacking BRAFV600E or IDH1 Mutations [online]. Stand: 07.08.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04576117. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[015]	NCT03649165	clinicaltrials.gov: NCT03649165. A Phase I, Open-label, Single-center Relative Bioavailability and Food Effect Randomized Crossover Study of New Granule and Capsule Formulations of Selumetinib (AZD6244) in Healthy Male Subjects [online]. Stand: 08.11.2018. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03649165. [Zugriff: 17.11.2025]. 2018.	A1
[016]	NCT05101148	clinicaltrials.gov: NCT05101148. 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 Related Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 10.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05101148. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[017]	NCT01362803	clinicaltrials.gov: NCT01362803. A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; Hydrogen Sulfate in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 10.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT01362803. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[018]	NCT02407405	clinicaltrials.gov: NCT02407405. Phase II Trial of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate in Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas [online]. Stand: 10.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02407405. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[019]	NCT03109301	clinicaltrials.gov: NCT03109301. A Phase II Trial of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK1/2) Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Patients With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Mutated Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) [online]. Stand: 05.04.2019. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03109301. [Zugriff: 17.11.2025]. 2019.	A1
[020]	NCT04924608	clinicaltrials.gov: NCT04924608. 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) [online]. Stand: 17.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924608. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[021]	NCT02839720	clinicaltrials.gov: NCT02839720. Pilot Study of the MEK1/2 Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) for Adults With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Cutaneous Neurofibromas (CNF) [online]. Stand: 06.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02839720. [Zugriff: 17.11.2025]. 2023.	A1
[022]	NCT06620354	clinicaltrials.gov: NCT06620354. Prospective, One-arm, Phase II Clinical Study of Smeitinib Hydrosulfate Capsules for the Treatment of Patients With Type I Neurofibromatosis [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06620354. [Zugriff: 17.11.2025]. 2024.	A1
[023]	NCT06621082	clinicaltrials.gov: NCT06621082. A Prospective, One-arm, Phase II Clinical Study of Smeitinib Hydrosulfate Capsules for the Treatment of Patients With Type I Neurofibromatosis After Surgery [online]. Stand: 01.10.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06621082. [Zugriff: 17.11.2025]. 2024.	A1
[024]	NCT03433183	clinicaltrials.gov: NCT03433183. SARC031: A Phase 2 Trial of the MEK Inhibitor Selumetinib (AZD6244 Hydrogen Sulfate) in Combination With the mTOR Inhibitor Sirolimus for Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors [online]. Stand: 26.12.2023. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03433183. [Zugriff: 17.11.2025]. 2023.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[025]	NCT05891847	clinicaltrials.gov: NCT05891847. Non-interventional Study of Patients With Plexiform Neurofibromas and Neurofibromatosis Type I Starting Selumetinib in Russia [online]. Stand: 10.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05891847. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[026]	NCT06175637	clinicaltrials.gov: NCT06175637. Observational Study of the Effectiveness and Safety of the MEK 1/2 Inhibitor (MEKi) Koselugo (Selumetinib) in Pediatric Patients With Symptomatic, Inoperable, Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 22.10.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06175637. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[027]	NCT05388370	clinicaltrials.gov: NCT05388370. Post-Authorisation Safety Study of Paediatric Patients Initiating Selumetinib: A Multiple-Country Prospective Cohort Study [online]. Stand: 03.06.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05388370. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[028]	NCT06360406	clinicaltrials.gov: NCT06360406. Real-World Treatment Study of Koselugo (Selumetinib) [online]. Stand: 03.09.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06360406. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[029]	NCT04879160	clinicaltrials.gov: NCT04879160. Systematically Assessing Changes in Plexiform Neurofibroma Related Disfigurement From Photographs of Subjects With Neurofibromatosis Type 1 on a Phase 2 Clinical Trial [online]. Stand: 22.03.2024. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04879160. [Zugriff: 17.11.2025]. 2024.	A1
[030]	NCT03259633	clinicaltrials.gov: NCT03259633. An Intermediate Access Protocol for Selumetinib for Treatment of Neurofibromatosis Type 1 With Inoperable, Progressive/Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 01.05.2020. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT03259633. [Zugriff: 17.11.2025]. 2020.	A5
[031]	NCT05683678	clinicaltrials.gov: NCT05683678. US Selumetinib Registry [online]. Stand: 04.04.2025. URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05683678. [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A6
EU-CTR			
[032]	2020-005607-39	EU-CTR: 2020-005607-39. 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) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005607-39 [Zugriff: 17.11.2025]. 0000.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[033]	2016-003904-29	EU-CTR: 2016-003904-29. 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 Lymphoblastic Leukaemia [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003904-29 [Zugriff: 17.11.2025]. 0000.	A1
[034]	2017-002635-41	EU-CTR: 2017-002635-41. 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 pathway glaiom [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-002635-41 [Zugriff: 17.11.2025]. 0000.	A1
[035]	2016-000847-16	EU-CTR: 2016-000847-16. 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 Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-000847-16 [Zugriff: 17.11.2025]. 0000.	A1
[036]	2020-005648-52	EU-CTR: 2020-005648-52. 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) [online]. Stand: NN. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-005648-52 [Zugriff: 17.11.2025]. 0000.	A1
CTIS			
[037]	2023-507336-20-00	CTIS: 2023-507336-20-00. 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) [online]. Stand: 23.10.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-507336-20-00 [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[038]	2022-500685-10-00	CTIS: 2022-500685-10-00. An Open-label Study to check Safety, Tolerability and medication behaviour of a capsule with AZD6244 in Patients with Advanced Solid Malignancies [online]. Stand: 19.09.2024. https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-500685-10-00 [Zugriff: 17.11.2025]. 2024.	A1
[039]	2024-513934-40-00	CTIS: 2024-513934-40-00. Clinical utility of a next generation sequencing-based “oncochip” for therapeutic decision in metastatic breast cancer. Study SHARP [online]. Stand: 18.11.2024. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513934-40-00 [Zugriff: 17.11.2025]. 2024.	A1

#	Register-nummer	Titel	Ausschluss-grund
[040]	2023-504624-25-00	CTIS: 2023-504624-25-00. 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) [online]. Stand: 26.02.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504624-25-00 [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1
[041]	2024-517216-29-00	CTIS: 2024-517216-29-00. 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) [online]. Stand: 11.08.2025. URL: https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-517216-29-00 [Zugriff: 17.11.2025]. 2025.	A1

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 4-56 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 4-56 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sofern Informationen zur Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 beziehungsweise 4.3.2.1 genannten Studie im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Tabelle 4-56 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie **SPRINKLE**

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
-	**Studienziel**	
2	Hintergrund/Begründung (Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale)	Die Studie **D1346C00004 (SPRINKLE)** ist eine einarmige, offene Phase-I/II-Studie zur Festlegung des Dosierungsschemas und Bewertung der Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik (PK) der Granulatformulierung von Selumetinib bei pädiatrischen Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 7 Jahren mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN). Die Studie umfasste drei Kohorten: • Globale Kohorte 1 (≥ 4 Jahre bis < 7 Jahre) • Globale Kohorte 2 (≥ 1 Jahr bis < 4 Jahre) • Japanische Kohorte (≥ 1 Jahr bis < 7 Jahre) **Hintergrund** Selumetinib stand bislang überwiegend als Hartkapselformulierung zur Verfügung. Für Kinder mit einer Körperoberfläche (KOF) < 0,55 m² sowie für Kleinkinder, bei denen das Schlucken von Kapseln nicht zuverlässig möglich ist, ist diese Form in der Praxis eingeschränkt geeignet. Vor diesem Hintergrund wurde eine alters- und gewichtsadaptierte Granulatformulierung entwickelt, die eine feinere Dosierung im unteren KOF-Bereich ermöglicht und die Verabreichung im Kleinkindalter erleichtert. Damit wird die altersgerechte Anwendung von Selumetinib in der Zielpopulation von einem Jahr bis unter drei Jahren unterstützt. **Relevante Protokolländerungen** <u>Protokolländerung 1.0 – 18. März 2022</u> • Überarbeitung, um Informationen zur Einbeziehung von Teilnehmern in Japan (japanische Kohorte) aufzunehmen. Dies umfasste Hintergrundinformationen zur japanischen Kohorte, die geplante Teilnehmerzahl, sowie die Klarstellung, dass die PK-Daten dieser Kohorte separat von den PK-Daten der globalen Kohorten ausgewertet werden. Zudem wurden die drei geplanten Analysezeitpunkte im Hinblick auf die globale und die japanische Kohorte präzisiert. Abschließend wurde klargestellt, dass die japanische Kohorte nicht in die Dosisfindungsphase einbezogen wird. • Bewertungen sollten am siebten Tag nach der Umstellung der Teilnehmer auf die Kapsel vorgenommen werden. Ergänzung eines Textes, der besagt, dass bei der Umstellung der Teilnehmer von der Granulat- auf die Hartkapselformulierung die PK-Probenahme am siebten Tag (Zeitraum vierter Tag bis 14. Tag) und zu den entsprechenden Zeitpunkten erfolgen sollte. • QT-Intervall, korrigiert nach Bazett (QTcB) wurde in QT-Intervall, korrigiert nach Fridericia (QTcF) geändert. „Korrigiertes QT“ wurde in QTcF geändert und es wurde

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		präzisiert, dass, wenn Teilnehmer bei der Voruntersuchung (d. h. vor dieser Änderung) unter Verwendung von QTcB in die Studie aufgenommen wurden, sowohl QTcB als auch QTcF zu allen Zeitpunkten während der gesamten Studie erfasst werden mussten. <u>Protokolländerung 2.0 – 30. November 2022</u> • Aufnahme eines neuen explorativen Ziels, um die Biomarker-Analyse von verbleibenden PK- oder Phamakodynamik-Proben zu ermöglichen. • Zusätzlicher Text für den Zugang zu Selumetinib nach der Studie hinzugefügt. • Text überarbeitet, um zu verdeutlichen, dass eine Visite zum Ende der Studie für Teilnehmer durchgeführt wird, die die Studienintervention, statt die Selumetinib-Behandlung dauerhaft abbrechen. • Entfernung des Textes, der besagt mindestens 5 Proben während eines 8-Stunden-Zeitraums nach der ersten Dosis genommen werden. • Neuer Standardtext wurde hinzugefügt, um das Studienende gemäß den regulatorischen Anforderungen der Europäischen Union (EU) und Food and Drug Administration (FDA) zu definieren. Die Definition des Studienendes für einzelne Teilnehmer wurde hinzugefügt. • Klarstellung, dass Teilnehmer mit bekanntem Glaukom, das klinisch schmerzfrei ist, keine klinisch bedeutsame Sehbeeinträchtigung aufweist und einen erhöhten Augeninnendruck hat, zugelassen werden können. Teilnehmer mit anderen signifikanten Auffälligkeiten bei der ophthalmologischen Untersuchung sollten auf potenzielle Eignung überprüft werden. • Aktualisierung der Liste von zu vermeidenden Früchten und Säften. • Klarstellung, wie das Dosierungsschema angepasst werden soll und wann es nicht angepasst werden muss. • Neuer Text hinzugefügt, um die Definition eines für die Auswertung der Sicherheit geeigneten Teilnehmers in der Dosisfindungsphase klarzustellen. • Neue Unterabschnitte hinzugefügt, um zusätzliche Informationen zu Medikationsfehlern und Arzneimittelmissbrauch zu liefern. • Aufnahme eines Textes, der besagt, dass verbleibende ungenutzte PK- oder Pharmakodynamik-Proben für explorative Biomarker-Analysen und zukünftige Forschung verwendet werden können. • Die maximale Lagerzeit biologischer Proben wurde auf maximal 15 Jahre ab dem Datum der Ausgabe des klinischen Studienberichts (engl. Clinical Study Report,

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		CSR) aktualisiert, in Übereinstimmung mit der Einverständniserklärung und lokalen Anforderungen. • Verdeutlichung, dass in dieser Studie keine zusätzliche Biomarker-Probenentnahme stattfindet. • Neue Informationen hinzugefügt, um die Biomarker-Analyse von verbleibenden PK- oder Pharmakodynamik-Proben zu ermöglichen. • Aktualisierung des Standardtextes, um Details der zu befolgenden Richtlinien einzuschließen. • Neuer Unterabschnitt zu „Regulatory Reporting Requirements for Serious Breaches" hinzugefügt. • Aufzählungspunkt hinzugefügt, um zu bestätigen, dass AstraZeneca oder ein Beauftragter für die medizinische Überwachung während der gesamten Studiendurchführung verantwortlich ist. • Falsche Dosierung (größer als ± 10 %) wurde als Beispiel hinzugefügt für ein nicht wie angegeben verabreichtes Medikament. • Fußnote hinzugefügt, um zu verdeutlichen, dass es Literaturbelege dafür gibt, dass Cannabidiol eine moderate Cytochom (CYP)2C19-Hemmung bei Dosen von 750 mg zweimal täglich (BID) für 7 Tage verursacht. Es gibt keine Daten darüber, bei welcher Dosis Cannabidiol zu einem moderaten Inhibitor wird oder ob niedrigere Dosen von Cannabidiol eine CYP2C19-Hemmung verursachen. • Geringfügige redaktionelle Änderungen an Formulierung und Formatierung. <u>Protokolländerung 3.0 – 14. Februar 2023</u> • Änderung der Definition eines für die Auswertung geeigneten Patienten (sowohl für Stichprobengröße als auch Safety Review Committee [SRC]). • Fußnote z hinzugefügt: „Die Einverständniserklärung kann ab Tag -42 eingeholt werden. Alle Screening-Untersuchungen müssen innerhalb von 28 Tagen vor der Dosierung durchgeführt werden." • Aktualisierte Formulierung des Flussdiagramms bezüglich der Dosisfindungsphase. • Text von 3 Teilnehmern zu Dosierung bei 3 auswertbaren Teilnehmern in Kohorte 1 korrigiert. • Klarstellung und Textüberarbeitung bezüglich des nicht erfolgreich durchlaufenen Screening-Verfahrens • Klarstellung, dass das SRC nach 3 auswertbaren Teilnehmern (maximal 4) statt nach 3 auswertbaren Teilnehmern stattfindet. Klarstellung, dass wenn ein Patient als nicht auswertbar eingestuft wird, zusätzliche Teilnehmer eine Dosierung erhalten, um sicherzustellen, dass mindestens 3 auswertbare Teilnehmer vorhanden sind. Klargestellt, dass während das SRC tagt, die „Dosierung"

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		zusätzlicher Teilnehmer pausiert wird anstatt der „Rekrutierung“. • Text hinzugefügt: „Die Einverständniserklärung kann innerhalb von 42 Tagen des Dosierungsfensters unterzeichnet werden, wenn dies für das Studienzentrum und die Familien praktischer ist.“ • Tippfehler korrigiert <u>Protokolländerung 4.0 – 15. März 2024</u> • Abschnitt 8.1 und Appendix A 5 hinzugefügt, auch wenn diese ohne Inhalt sind, um der neuesten Protokollvorlage zu entsprechen • Formulierung bezüglich Sicherheitsmeldeanforderungen hinzugefügt. • Änderung von „Wenn während der Studie ein Ereignis von Medikationsfehler oder Arzneimittelmissbrauch auftritt, informiert der Prüfarzt oder anderes Personal des Studienzentrums die entsprechenden AstraZeneca-Vertreter innerhalb eines Tages.“ zu „Wenn während der Studie ein Ereignis von Medikationsfehler oder Arzneimittelmissbrauch auftritt, informiert der Prüfarzt oder anderes Personal des Studienzentrums die entsprechenden AstraZeneca-Vertreter innerhalb eines Kalendertages.“ • Abschnitt bezüglich „Regulatorische Meldeanforderungen für schwerwiegende Verstöße“ aktualisiert. • Zwei Aufzählungspunkte hinzugefügt: Der gesetzlich bevollmächtigte Vertreter des Teilnehmers (Elternteil oder Vormund) und der Teilnehmer (falls nach lokalen Vorschriften als angemessen erachtet) müssen darüber informiert werden, dass Daten nur für die Geschäftsbedürfnisse erhoben werden. Wir werden nur die minimale Menge an personenbezogenen Daten erheben und verwenden, um unsere Geschäftstätigkeiten zu unterstützen, und werden personenbezogene Daten niemandem (einschließlich internem Personal) zur Verfügung stellen, der nicht autorisiert ist oder keinen geschäftlichen Bedarf hat, die Informationen zu kennen. Der gesetzlich bevollmächtigte Vertreter des Teilnehmers (Elternteil oder Vormund) und der Teilnehmer (falls nach lokalen Vorschriften als angemessen erachtet) müssen darüber informiert werden, dass ihre Daten in einigen Fällen pseudonymisiert werden können. Die Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) definiert Pseudonymisierung als die Verarbeitung personenbezogener Daten in einer Weise, dass die personenbezogenen Daten ohne Verwendung zusätzlicher Informationen nicht mehr einer spezifischen Person zugeordnet werden können, vorausgesetzt, dass solche zusätzlichen Informationen getrennt aufbewahrt und durch technische und organisatorische Maßnahmen geschützt werden, um sicherzustellen,

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		dass die personenbezogenen Daten nicht einer identifizierten oder identifizierbaren natürlichen Person zugeordnet werden. • Unterabschnitt bezüglich „Verletzungen des Schutzes personenbezogener Daten“ hinzugefügt. • Appendices A 6, A 7, B 4 und G angepasst und hinzugefügt, um den Veränderungen in Zusammenhang mit EU Clinical Trials Register (EU-CTR) zu entsprechen. • Aktualisierung des Appendix M, um die Veränderungen des Amendment 3.0 hinzuzunehmen.
-	**Methoden**	
3	Patientinnen und Patienten/Studienteilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, Stichprobenmethode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)	**Einschlusskriterien** Patienten wurden in die Studie aufgenommen, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt waren: *Alter* 1) Männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 7 Jahren zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einverständniserklärung durch den gesetzlichen Bevollmächtigten (Eltern oder Erziehungsberechtigte). *Patienten und Krankheitsmerkmale* 2) Alle Patienten mussten eine NF1-Diagnose mit symptomatischen, inoperablen PN aufweisen, für welche folgende Kriterien galten: a) Patienten mussten PN und mindestens ein weiteres diagnostisches Kriterium für NF1 aufweisen: • Sechs oder mehr Café-au-lait-Flecken (mit einem Durchmesser von > 5 mm bei präpubertären Patienten und > 15 mm bei postpubertären Patienten) • Freckling in der Achsel- oder Leistengegend • Optikusgliom • Zwei oder mehr Lisch-Knötchen, die durch Spaltlampenuntersuchung identifiziert wurden, oder zwei oder mehr choroidale Anomalien, die als helle, fleckige Knötchen definiert wurden und durch optische Kohärenztomographie/Nah-Infrarot-Reflexionsbildgebung dargestellt wurden • Eine ausgeprägte Knochenläsion, z. B. Keilbeinflügeldysplasie, anterolaterale Verbiegung der Tibia oder Pseudarthrose eines langen Röhrenknochens (Hinweis: Keilbeinflügeldysplasie war kein separates Kriterium im Falle eines ipsilateralen orbitären PN der Augenhöhle) • Eine heterozygote pathogene NF1-Variante mit einer varianten Allelfraktion von 50 % in scheinbar normalem Gewebe z. B. weißen Blutkörperchen • Ein Elternteil mit NF1, das die oben genannten diagnostischen Kriterien erfüllte

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		b) Ein PN war definiert als ein Neurofibrom, das entlang der Länge eines Nervs gewachsen war und mehrere Faszikel und Verzweigungen betreffen konnte. Ein spinales PN betraf zwei oder mehr Ebenen mit Verbindung zwischen den Ebenen oder erstreckte sich seitlich entlang des Nervs. Eine histologische Bestätigung des PN war bei übereinstimmenden klinischen und radiografischen Befunden nicht erforderlich, sollte aber in Betracht gezogen werden, wenn klinisch der Verdacht auf eine maligne Entartung eines PN vorlag. c) Inoperabel wurde definiert als ein PN, das nicht vollständig chirurgisch entfernt werden konnte, ohne dass das Risiko einer erheblichen Morbidität bestand, weil es lebenswichtige Strukturen umschloss oder sich in deren Nähe befand, invasiv war oder eine hohe Vaskularität aufwies; oder ein inakzeptables Risiko durch die Allgemeinanästhesie nach Einschätzung des Prüfarztes bestand. d) Symptomatisch wurde definiert als das Auftreten klinisch signifikanter Symptome oder Komplikationen, die gemäß Prüfarzt durch PN verursacht wurden; zu den Symptomen konnten unter anderem Schmerzen, motorische Störungen und Entstellungen gehören (Beispiele für Komplikationen waren PN, welche die Luftröhre verdrängten, oder PN, die eine Blasenobstruktion und Hydronephrose verursachten). 3) Patienten mussten mindestens ein messbares PN haben, definiert als ein in einer Dimension gemessenes PN von mindestens 3 cm, das auf mindestens drei Bildgebungs-schichten zu sehen war und eine gut definierte Kontur aufwies. Patienten, die sich einer chirurgischen Resektion eines PN unterzogen hatten, waren teilnahmeberechtigt, sofern das PN unvollständig reseziert wurde und messbar war. Das Ziel-PN wurde als das klinisch relevanteste PN definiert, das symptomatisch, inoperabel und einer volumetrischen Magnetresonanztomographie (MRT)-Analyse zugänglich sein musste. 4) Performance Status: Patienten mussten einen Lansky Performance Status von ≥ 70 aufweisen; Patienten, die an einen Rollstuhl gebunden waren oder mit eingeschränkter Mobilität, oder welche eine mechanische Atemunterstützung benötigten (z. B. ein Atemwegs-PN, das eine Tracheotomie oder einen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck erforderten), mussten eine Lansky Performance Status von ≥ 40 aufweisen. 5) Patienten mussten eine KOF ≥ 0,4 und ≤ 1,09 m^2 bei Studienbeginn aufweisen (Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung).

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Einwilligung 6) Von einem gesetzlichen Bevollmächtigten (Eltern oder Erziehungsberechtigte) des Patienten unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung sowie das pädiatrische Einwilligungsformular. **Ausschlusskriterien** Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutraf: 1) Patienten, die ein bestätigtes oder vermutetes malignes Gliom oder einen malignen peripheren Nervenscheiden-tumor aufwiesen. Patienten, die ein niedriggradiges Gliom (einschließlich Optikusgliom) aufwiesen, die keine systemische Therapie benötigten, waren teilnahmeberechtigt. 2) Eine vorherige maligne Erkrankung stellte einen Ausschlussgrund dar, ausgenommen waren jedoch solche malignen Erkrankungen, die mit kurativer Absicht behandelt wurden, bei denen seit ≥ 2 Jahren vor Verabreichung der ersten Dosis der Studienintervention keine aktive Erkrankung mehr nachgewiesen wurde und bei denen zudem nur ein geringes potenzielles Rezidivrisiko bestand. 3) Refraktäre Übelkeit und Erbrechen, chronische gastrointestinale Erkrankungen, Unfähigkeit das formulierte Produkt zu schlucken, oder eine vorangegangene signifikante Darmresektion, die eine angemessene Absorption, Verteilung, Metabolisierung oder Ausscheidung von Selumetinib verhindert hätte. 4) Eine lebensbedrohliche Krankheit, ein medizinischer Zustand, eine Funktionsstörung eines Organsystems oder ein Laborbefund, die/der nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten gefährdet, die Absorption oder den Metabolismus von Selumetinib beeinträchtigt oder die Ergebnisse der Studie in unangemessener Weise gefährdet hätte. 5) Patienten, die klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen, die wie folgt definiert waren: • Bekannte vererbte Coronarerkrankung • Vorgeschichte einer Angina pectoris oder eines akuten Koronarsyndroms • Symptomatische Herzinsuffizienz (New York Heart Association Klasse II bis IV) • Frühere oder aktuelle Kardiomyopathie • Schwere Herzklappenerkrankung • Aktuelles oder früheres Vorhofflimmern • Ausgangswert der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter dem unteren Grenzwert des Referenzbereichs oder < 55 %, gemessen mittels Echokardiogramm (ECHO). • QTcF > 450 ms

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Blutdruck > 95 % Perzentil für Alter, Größe und Geschlecht. 6) Alle Anzeichen von Erkrankungen (z. B. schwere oder unkontrollierte systemische Erkrankungen, bekannte mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung, aktive Infektionen, aktive Blutungen oder Nierentransplantation), einschließlich Patienten mit Hepatitis B, Hepatitis C oder mit dem Humanen Immundefizienz-Virus, die nach Ansicht des Prüfarztes eine Teilnahme an der Studie ausschlossen. 7) Leberfunktionstests: • Gesamtbilirubin > 1,5 × obere Normgrenze (engl. Upper Limit of Normal, ULN) für das Alter, mit Ausnahme derjenigen Patienten mit Gilbert-Syndrom (≥ 3 × ULN) • Aspartate aminotransferase/Alanine aminotransferase > 2 × ULN 8) Nierenfunktion: • Kreatinin-Clearance oder Radioisotope glomeruläre Filtrationsrate < 60 ml/min/1,73 m^2 • Serumkreatinin-Wert > 0,8 mg/dl (für Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 4 Jahren) oder > 1,0 mg/dl (für Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren) 9) Patienten, die eine der folgenden ophthalmologischen Befunde/Erkrankungen aufwiesen: • Aktuelle oder frühere Retinale Pigmentendothel-ablösung/Zentrale seröse Retinopathie oder Retinale Venenverschlusserkrankung • Augeninnendruck > 21 mmHg (oder ULN angepasst an Alter) oder unkontrolliertes Glaukom (unabhängig vom intraokularen Druck [IOD]); Patienten mit bekanntem Glaukom und erhöhtem IOD, die klinisch schmerzfrei waren und die kein klinisch bedeutendes Sehvermögen hatten (nur Lichtwahrnehmung oder keine Lichtwahr-nehmung), konnten aufgenommen werden. • Patienten, die andere signifikante Anomalien bei der augenärztlichen Untersuchung aufwiesen, wurden auf ihre Eignung für die Studie überprüft • Ophthalmologische Befunde, die auf ein langjähriges Gliom der Sehnervenbahn zurückzuführen waren (z. B. Sehverlust, Blässe des Sehnervs oder Strabismus) oder ein langjährig bestehendes orbito-temporales PN (z. B. Sehverlust, Strabismus) wurden nicht als signifikante Abnormität für die Zwecke der Studie gesehen 10) Ungelöste chronische Toxizität mit einem Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 2 von einer früheren NF1-PN-Therapie (außer Haarveränderungen wie Alopezie oder Haaraufhellung)

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		11) Patienten, die zuvor mit einem Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kinasen (engl. mitogen activated protein kinase kinase, MEK) -Inhibitor (einschließlich Selumetinib) behandelt wurden und bei denen die Krankheit fortgeschritten war oder die aufgrund einer Toxizität entweder die Behandlung abgebrochen hatten und/oder eine Dosisreduktion benötigten 12) Größerer chirurgischer Eingriff innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienintervention, mit Ausnahme der chirurgischen Anlage eines Gefäßzugangs; Größere chirurgische Eingriffe, die während der Behandlungszeit geplant waren 13) Eine unzureichende hämatologische Funktion, welche wie folgt definiert war: • Absolute Neutrophilenzahl < 1500/µl • Hämoglobin < 9 g/dl • Thrombozyten < 100.000/µl • Eine Transfusion (von Erythrozyten oder anderen Blutprodukten) innerhalb von 28 Tagen vor Studien-eintritt erhalten haben (Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung) 14) Patienten, die ein Prüfpräparat oder eine andere systemische NF1-PN-Target-Behandlung (einschließlich MEK-Inhibitor) erhalten hatten oder erhalten sollten, wenn diese innerhalb von vier Wochen vor der ersten Dosis der Studienintervention oder innerhalb eines Zeitraums, in dem das Prüfpräparat oder die systemische PN-Target-Behandlung noch nicht aus dem Körper ausgeschieden worden war (z. B. innerhalb eines Zeitraums von fünf „Halbwertszeiten“), je nachdem, was länger andauerte 15) Patienten, die in den letzten sechs Wochen vor Beginn der Studienintervention eine Strahlentherapie oder eine vorherige Strahlentherapie erhalten hatten, die auf die Ziel- oder eine Nicht-Ziel-PN gerichtet war 16) Patienten, die in den letzten sieben Tagen vor Studienbeginn Wachstumsfaktoren erhalten hatten (Datum der Unterzeichnung der Einverständniserklärung) 17) Patienten, die pflanzliche Präparate oder Medikamente einnahmen, die als starke oder mäßige Inhibitoren der CYP3A4- und CYP2C19-Enzyme oder als Induktoren des CYP3A4-Enzyms bekannt waren, es sei denn, diese Produkte wurden mindestens 14 Tage oder fünf Halbwertszeiten (je nachdem, was länger andauerte) vor der ersten Dosis der Studienmedikation sicher abgesetzt 18) Teilnahme an einer anderen klinischen Studie mit einem Prüfpräparat, das in den letzten 30 Tagen vor der ersten Dosis der Studienintervention verabreicht wurde 19) Bekannte schwere Überempfindlichkeit gegen Selumetinib oder einem Hilfsstoff in der Selumetinib Formulierung oder

<table>
<tr><th>Artikel[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformationen</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>allergische Reaktionen in der Vorgeschichte, die auf Verbindungen mit ähnlicher chemischer oder biologischer Zusammensetzung wie Selumetinib zurückzuführen waren
20) Unfähigkeit, sich einer MRT-Untersuchung zu unterziehen und/oder Kontraindikation für MRT-Untersuchungen. Prothesen oder orthopädische oder zahnmedizinische Zahnspangen, die die volumetrische Analyse der Ziel-PN im MRT beeinträchtigt hätten
21) Beteiligung an der Planung und/oder Durchführung der Studie
22) Nach Einschätzung des Prüfarztes war eine Studienteilnahme ausgeschlossen, wenn anzunehmen war, dass der Patient die Verfahren, Einschränkungen und Anforderungen der Studie nicht einhalten konnte.
23) Vorherige Behandlung in der vorliegenden Studie</td></tr>
<tr><td>4</td><td>Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Verwaltung usw.)</td><td>Art und Dosierung der Intervention
Das Dosierungsschema für die Granulatformulierung ist in der folgenden Tabelle dargestellt. Es wurde, während der Dosisfindungsphase der Studie festgelegt und entspricht dem ursprünglich vorgeschlagenen Dosierungsschema.
<table>
<tr><th>KOF (m^2)</th><th>Granulatdosierung (BID im Abstand von ca. 12 Stunden)</th><th>Dosierung (mg/m^2)</th></tr>
<tr><td>0,40 – 0,49</td><td>10 mg</td><td>20,4 – 25,0</td></tr>
<tr><td>0,50 – 0,59</td><td>12,5 mg</td><td>21,2 – 25,0</td></tr>
<tr><td>0,60 – 0,69</td><td>15 mg</td><td>21,7 – 25,0</td></tr>
<tr><td>0,70 – 0,89</td><td>20 mg</td><td>22,5 – 28,9</td></tr>
<tr><td>0,90 – 1,09</td><td>25 mg</td><td>22,9 – 27,8</td></tr>
<tr><td>1,10 – 1,29[a]</td><td>30 mg</td><td>23,3 – 27,3</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: In dem seltenen Fall, dass ein Patient nicht auf die Kapsel umsteigen kann, wenn er eine KOF zwischen 1,10 m^2 und 1,29 m^2 erreicht hat, konnte der Patient weiterhin die Granulatformulierung gemäß dem Hartkapsel-Dosierungsschema erhalten.</td></tr>
</table>
Alle Patienten mussten mindestens drei Behandlungszyklen mit der Granulatformulierung abschließen. Patienten, die eine KOF zwischen 1,10 m^2 und 1,29 m^2 erreichten und mindestens drei Behandlungszyklen mit der Granulatformulierung abgeschlossen hatten, wurde geraten, auf die Kapsel umzusteigen, sofern dies möglich war. Das Dosierungsschema für die Kapsel ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.
<table>
<tr><th>KOF (m^2)</th><th>Kapseldosierung (BID im Abstand von ca. 12 Stunden)</th><th>Dosierung (mg/m^2)</th></tr>
<tr><td>1,1 – 1,29</td><td>30 mg</td><td>23,3 – 27,3</td></tr>
<tr><td>1,3 – 1,49</td><td>35 mg</td><td>23,5 – 26,9</td></tr>
<tr><td>1,5 – 1,69</td><td>40 mg</td><td>23,7 – 26,7</td></tr>
<tr><td>1,7 – 1,89</td><td>45 mg</td><td>23,8 – 26,5</td></tr>
<tr><td>≥ 1,90</td><td>50 mg</td><td>20,0 – 26,5</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Behandlungsdauer Die Patienten erhielten Selumetinib für 25 Zyklen (oder bis sie die Abbruchkriterien erfüllten).
5	Studienziel	**Primäre Studienziele** • Bestimmung der PK von Selumetinib nach der Verabreichung der Granulatformulierung • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der Granulatformulierung **Sekundäre Studienziele** • Beurteilung der Schmackhaftigkeit der Granulatformulierung • Weitere Bewertung der PK von Selumetinib und dem N-Desmethyl-Selumetinib-Metaboliten nach Verabreichung der Granulatformulierung • Bewertung der Wirksamkeit der Granulatformulierung durch Beurteilung der objektiven Ansprechrate (engl. Objective Response Rate, ORR) gemäß einem Independent Central Review (ICR) nach Bewertung von Therapieansprechen bei Neurofibromatose und Schwannomatose (engl. Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis, REiNS)-Kriterien **Explorative Studienziele** • Bewertung der Wirksamkeit der Granulatformulierung durch Beurteilung der Dauer des Ansprechens (engl. Duration of Response, DOR), des progressionsfreien Überlebens (engl. Progression Free Survival, PFS), der Zeit bis zur Progression (engl. Time to Progression, TTP) und der Zeit bis zum Ansprechen (engl. Time to Response, TTR) gemäß ICR nach REiNS-Kriterien • Bewertung der Wirksamkeit der Granulatformulierung durch Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. • Bewertung der Wirksamkeit der Granulatformulierung durch Beurteilung von Schmerzen und Schmerzmittelgebrauch • Bewertung der Sicherheit der Granulatformulierung durch Beurteilung der neurologischen Entwicklung • Bewertung der pharmakodynamischen Wirkung von Selumetinib in den peripheren mononukleären Blutzellen (engl. Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC). • Bestimmung der PK von Selumetinib und N-Desmethyl-Selumetinib nach Verabreichung der Selumetinib Kapsel • Populations-PK- und PK/Pharmakodynamik-Analysen wurden durchgeführt, um die Expositions-Wirkungs-Beziehung von Selumetinib in Bezug auf Sicherheit, Biomarker und Wirksamkeit zu untersuchen. • Untersuchung potenzieller Biomarker in verbleibenden PK- oder Phamakodynamik-Proben, die das Fortschreiten

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		der Neurofibromatose und inoperablen PN (und damit verbundenen klinischen Merkmalen) beeinflussen können, und/oder Identifizierung von Patienten, die wahrscheinlich auf Selumetinib ansprechen oder Surrogatmarker für das Ansprechen sein könnten.
6	Zielkriterien (z. B. primäre und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	**Zielsetzung** *Primäre Studienziele* • Bestimmung der PK von Selumetinib nach der Verabreichung der Granulatformulierung: o Fläche unter der Kurve der Wirkstoffkonzentration im Plasma (engl. Area Under the Curve, AUC) von Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt nach 12 Stunden (AUC_{0-12}) von Selumetinib nach Verabreichung einer Einzeldosis • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der Granulatformulierung: o Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit in Bezug auf unerwünschte Ereignisse (UE), Laboruntersuchungen zur klinischen Sicherheit (klinische Chemie, Hämatologie, Urinanalyse), körperliche Untersuchung, Gewicht, Vitalparameter, Elektrokardiogramm, ECHO, ophthalmologische Untersuchung, MRT/Röntgen des Knies (oder des Handgelenks) und Performance Status o Bewertungen im Zusammenhang mit UE umfassen das Auftreten bzw. die Häufigkeit, den Zusammenhang mit der Studienintervention, den CTCAE Grad, die Schwere, den Tod, UE, die zum Abbruch der Studienintervention führen, und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI). *Sekundäre Studienziele* • Beurteilung der Schmackhaftigkeit der Granulatformulierung: o Schmackhaftigkeit anhand der von den Eltern angegebenen Bewertung zur Schmackhaftigkeit • Weitere Bewertung der PK von Selumetinib und dem N-Desmethyl-Selumetinib-Metaboliten nach Verabreichung der Granulatformulierung: o Plasmakonzentrationen und PK-Parameter von Selumetinib, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: ▪ AUC_{0-12} abgeleitet nach Verabreichung mehrerer Dosen ▪ Maximale Plasmakonzentration (engl. Maximum Peak Plasma Concentration, C_{max}), AUC_{0-6}, AUC_{last}, apparente Gesamtclearance (engl. Apparent Total Clearance of the Drug from Plasma, CL/F), Zeit bis zur maximalen Konzentration (engl. Time to Maximum Concentration, t_{max}), Zeit bis zur letzten messbaren Konzentration (engl. Time to Last Measureable Concentration, t_{last}) abgeleitet nach Verabreichung einer Einzeldosis und mehrerer Dosen

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		▪ AUC_{0-24}, apparentes Verteilungsvolumen nach nicht-intravenöser Gabe (engl. Apparent Volume of Distribution After Non-Intravenous Administration, Vz/F) und Eliminationshalb-wertszeit (t½λz) nach Verabreichung einer Einzeldosis ▪ Relative Accumulation Ratio (Rac) C_{max}, Rac AUC_{0-12} und apparentes Verteilungsvolumen im Steady State nach nicht-intravenöser Gabe (engl. Apparent Volume of Distribution at Steady State After Non-Intravenous Administration, Vss/F) abgeleitet nach Verabreichung mehrerer Dosen o Plasmakonzentrationen und PK-Parameter von N-Desmethyl-Selumetinib, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: ▪ C_{max}, AUC_{0-6}, AUC_{0-12}, AUC_{last}, t_{max}, t_{last} abgeleitet nach Verabreichung einer Einzeldosis und mehrerer Dosen ▪ Rac C_{max} und Rac AUC_{0-12} abgeleitet nach Verabreichung mehrerer Dosen ▪ Verhältnis von Ausgangssubstanz zu Metaboliten für AUC_{0-6}, AUC_{0-12}, und AUC_{0-24} (nur Einzeldosis) und C_{max} nach Verabreichung einer Einzeldosis und mehrerer Dosen • Bewertung der Wirksamkeit der Granulatformulierung durch Beurteilung der ORR gemäß einer ICR nach REiNS-Kriterien: o ORR *Explorative Studienziele* • Bewertung der Wirksamkeit der Granulatformulierung durch Beurteilung der DOR, des PFS, der TTP und der TTR gemäß ICR nach REiNS-Kriterien: o PFS o DOR o TTP o TTR • Bewertung der Wirksamkeit der Granulatformulierung durch Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebens-qualität o Elternberichteter Paediatric Quality of Life-Gesamtwert • Bewertung der Wirksamkeit der Granulatformulierung durch Beurteilung von Schmerzen und Schmerzmittel-gebrauch: o Elternberichtete Face, Legs, Activity, Cry, Consolability Scale (FLACC); selbstberichteter Face Pain Scale-Revised (FPS-R); elternberichteter Global Impression of Severity for PN-related Pain (GIS-pNF); elternberichteter Global Impression of Change for PN-related Pain (GIC-pNF); elternberichtete Schmerz-mittelumfrage

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Bewertung der Sicherheit der Granulatformulierung durch Beurteilung der neurologischen Entwicklung: o Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III) Screening Test zur Beurteilung von Sprache, motorischen Fähigkeiten und kognitiven Funktionen bei Patienten im Alter von < 3,5 Jahren o Differential Ability Scales, Second Edition (DAS-II) – Test zur Beurteilung von Sprache und kognitiven Funktionen bei Patienten im Alter von ≥ 3,5 Jahren o Beery Buktenica Test zur Entwicklung der visuomotorischen Integration (engl. Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration, Beery VMI) zur Beurteilung der motorischen Fähigkeiten bei Patienten im Alter von ≥ 3,5 Jahren o Standardmäßige neurologische Untersuchung • Bewertung der pharmakodynamischen Wirkung von Selumetinib in den PBMC: o Veränderung pharmakodynamischer Marker im Vergleich zum Ausgangswert, einschließlich, aber nicht beschränkt auf phosphorylierte extrazelluläre signalregulierte Kinase (engl. Extracellular-signal Regulated Kinase, ERK) • Bestimmung der PK von Selumetinib und N-Desmethyl-Selumetinib nach Verabreichung der Kapsel von Selumetinib: o Plasmakonzentrationen und PK-Parameter von Selumetinib, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: ▪ C_{max}, AUC_{0-6}, AUC_{0-12}, AUC_{last}, t_{max}, t_{last} abgeleitet nach Verabreichung mehrerer Dosen ▪ CL/F und V_{ss}/F abgeleitet nach Verabreichung mehrerer Dosen o Plasmakonzentrationen und PK-Parameter von N-Desmethyl-Selumetinib, einschließlich, aber nicht beschränkt auf: ▪ C_{max}, AUC_{0-6}, AUC_{0-12}, AUC_{last}, t_{max}, t_{last} abgeleitet nach Verabreichung mehrerer Dosen ▪ Verhältnis von Ausgangssubstanz zu Metaboliten für AUC_{0-12} und C_{max} nach Verabreichung mehrerer Dosen o Für Patienten, die auf die Kapsel umsteigen, werden die auf die KOF normalisierten AUC_{0-6}, AUC_{0-12}, AUC_{last} und C_{max} nach Verabreichung mehrerer Dosen der Granulat- und der Hartkapselformulierung bestimmt. Das Verhältnis der Granulat- zur Kapselformulierung wird für jeden dieser Parameter bestimmt • Populations-PK- und PK/Pharmakodynamik-Analysen werden durchgeführt, um die Expositions-Wirkungs-Beziehung von Selumetinib in Bezug auf Sicherheit, Biomarker und Wirksamkeit zu untersuchen:

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		○ Populations-PK-Analysen werden durchgeführt, um die Auswirkungen von Körpergewicht und Alter auf die PK der Granulat- zur Kapselformulierung einschließlich aller verfügbaren pädiatrischen PK-Daten zu bewerten. Darüber hinaus werden, sofern die Daten dies zulassen, Populations-PK/Pharmakodynamik-Analysen durchgeführt, um die Expositions-Wirkungs-Beziehung von Selumetinib in Bezug auf Sicherheit, Biomarker und Wirksamkeit zu untersuchen. • Untersuchung potenzieller Biomarker in verbleibenden PK- oder Pharmakodynamik-Proben, die das Fortschreiten der Neurofibromatose und inoperablen PN (und damit verbundenen klinischen Merkmalen) beeinflussen können, und/oder Identifizierung von Patienten, die wahrscheinlich auf Selumetinib ansprechen oder Surrogatmarker für das Ansprechen sein könnten: ○ Explorative Biomarker-Analyse, die unter anderem Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in der Expression und Aktivität der Neurofibromatose- und MEK-Signalwege sowie in spezifischen Ribonukleinsäure-Transkripten (Arrays) umfassen kann, die als indirekter Hinweis auf die Proteinexpression dienen. Die Ergebnisse werden separat berichtet.
7	Fallzahl (falls zutreffend: Zwischenanalysen und Abbruchregelungen)	**Fallzahlbestimmung** Um mindestens 30 auswertbare Patienten zu erreichen, sollten in den globalen Kohorten eins und zwei etwa 38 Patienten dosiert werden, davon mindestens zehn Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis < 4 Jahren (davon mindestens drei im Alter von < 2 Jahren) und mindestens zehn Patienten im Alter von ≥ 4 bis < 7 Jahren, mit dem für jede Kohorte empfohlenen Dosierungsschema der Granulatformulierung. Für die Japan-Kohorte war ein Minimum von sechs auswertbaren japanischen Patienten im Alter von ≥ 1 Jahr bis <7 Jahren vorgesehen. Insgesamt 36 Patienten (32 in den globalen Kohorten und vier in der japanischen Kohorte) erhielten eine Behandlung. **Zwischenanalysen** Für diese Studie wurde keine Zwischenanalyse geplant. **Behandlungsabbruch** Folgende Kriterien führen zu einem Ausschluss von der Protokolltherapie: • Fortschreiten der Krankheit nach Entscheidung des Prüfarztes • Feststellung des Prüfarztes, dass der Patient nicht mehr von der Studienintervention profitiert • Ein UE, das nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors eine weitere Verabreichung kontraindiziert

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Jedes UE, das gemäß den Richtlinien zur Dosisanpassung die Kriterien für einen Abbruch der Studienteilnahme bei behandlungsbedingten Nebenwirkungen erfüllt • Entscheidung des Patienten. Ein Abbruch der Behandlung bedeutet nicht automatisch den Austritt aus der Studie – die Teilnahme (z. B. zur Sicherheit) kann fortgesetzt werden, sofern nicht ausdrücklich die Einwilligung zur weiteren Teilnahme an sämtlichen Studienuntersuchungen und -bewertungen widerrufen wird. • Schwere Nichteinhaltung des klinischen Studienprotokolls nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors • Schwangerschaft • Beginn einer systemischen Therapie für PN bei NF1, einschließlich eines anderen Prüfpräparats **Studienabbruch** • Ein Patient kann jederzeit auf eigenen Wunsch aus der Studie austreten oder nach dem Ermessen des Prüfarztes aus Sicherheits-, Verhaltens-, Compliance- oder administrativen Gründen austreten. • Ein Patient, der erwägt, aus der Studie auszutreten, muss vom Prüfarzt über geänderte Nachverfolgungsoptionen informiert werden, um die Erfassung von Endpunkten und Sicherheitsinformationen, einschließlich neuer UE, sowie die Nachverfolgung von laufenden UE und Begleitmedikationen zu gewährleisten (z. B. telefonischer Kontakt 30 Tage (+ 7 Tage) nach Absetzen der Studienintervention, Kontakt mit einem Verwandten oder behandelnden Arzt oder Informationen aus der Krankenakte). • Zum Zeitpunkt des Austritts aus der Studie sollte, wenn möglich, eine Visite zur frühzeitigen Beendigung der Studie durchgeführt werden. • Wenn der Patient seine Einwilligung zur Weitergabe von Informationen für die Zukunft zurückzieht, kann der Sponsor die vor dem Rückzug der Einwilligung erhobenen Daten behalten und weiterverwenden. • Wenn ein Patient aus der Studie austritt, muss bestätigt werden, ob er noch damit einverstanden ist, dass die vorhandenen Proben gemäß der ursprünglichen Einwilligung verwendet werden. Wenn er die Rücknahme der Einwilligung zur Verwendung der Proben beantragt, sind alle entnommenen und nicht getesteten Proben entsprechend den Angaben in der Einwilligungserklärung und den örtlichen Vorschriften zu vernichten. Der Prüfarzt muss die Entscheidung über die Verwendung vorhandener Proben in den Studienunterlagen vor Ort dokumentieren und das globale Studienteam informieren.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung); Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nicht-Randomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	Nicht zutreffend, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
9	Verblendung	Unverblindet, da es sich um eine einarmige Studie handelt.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit war der einzelne Patient.
11	Statistische Methoden	**Statistische und Analytische Methoden** Die primäre Analyse der Daten zu PK, Schmackhaftigkeit, Sicherheit und Verträglichkeit wurde durchgeführt, nachdem alle Patienten (globale und japanische Kohorte) die Möglichkeit hatten, drei Behandlungszyklen abzuschließen (Datenschnitt [engl. Data cut off, DCO]1). Die Durchführung einer zweiten Analyse (DCO2) ist geplant, nachdem alle Patienten (globale und japanische Kohorte) die Möglichkeit hatten, 25 Zyklen abzuschließen (oder Selumetinib vorzeitig abbrechen). Diese Analyse wird Wirksamkeitsdaten (einschließlich ORR und Lebensqualität) sowie zusätzliche Daten zu PK, Sicherheit/Verträglichkeit und Schmackhaftigkeit liefern. Die Durchführung einer abschließenden Analyse (DCO3) ist geplant, wenn alle Patienten (globale und japanische Kohorte) die Möglichkeit hatten, ihre letzte Untersuchung in der Studie abzuschließen, einschließlich der langfristigen Sicherheits-nachbeobachtung für Patienten im Alter von < 5 Jahren. Alle Sicherheits-/Verträglichkeitsanalysen werden mit den nach DCO2 erfassten Daten aktualisiert. **Analyse-Populationen** • Alle Patienten, die das Einwilligungsformular unterschrieben haben, sind in die Studie eingeschlossen. • Die *Safety*-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten. • Das PK-Analyse-Set umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis Selumetinib erhalten und mindestens eine quantifizierbare Plasmakonzentration nach der Verabreichung aufweisen, ohne eine wichtige Protokollabweichung welche potenziell die PK-Analyse beeinträchtigen könnten. **Analyse der primären Endpunkte** *Bestimmung der PK von Selumetinib nach der Verabreichung der Granulatformulierung* • Herangezogene Analyse-Population: PK-Analyse-Set • Analyse: Deskriptive Statistik

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit der Granulat-formulierung • Herangezogene Analyse-Population: *Safety*-Population • Analyse: Deskriptive Statistik **Analyse der sekundären Endpunkte** *Beurteilung der Schmackhaftigkeit des Granulats* • Herangezogene Analyse-Population: *Safety*-Population • Analyse: Deskriptive Statistik *Weitere Bewertung der PK von Selumetinib und dem N-Desmethyl-Selumetinib-Metaboliten nach Verabreichung der Granulatformulierung* • Herangezogene Analyse-Population: PK-Analyse-Set • Analyse: Deskriptive Statistik *Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung der ORR gemäß ICR nach REiNS-Kriterien* • Herangezogene Analyse-Population: *Safety*-Population • Analyse: ORR-Schätzung und zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall (KI) nach der exakten Clopper-Pearson-Methode **Analyse der explorativen Endpunkte** *Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung der DOR, des PFS, der TTP und der TTR gemäß ICR nach REiNS-Kriterien* • Herangezogene Analyse-Population: *Safety*-Population • Analyse: o DOR: Medianes DOR und 95 %-KI, n (%) die weiterhin ein Ansprechen zeigen pro Zyklus nach der Kaplan-Meier (KM)-Methode o PFS: Medianes PFS und 95 %-KI, PFS-Rate pro Zyklus anhand der KM-Methode, Zensierung und Ereignisverteilung o TTP: Medianes TTP und 95 %-KI, Progressionsrate pro Zyklus nach der KM-Methode, Zensierung und Ereignisverteilung o TTR: Medianes TTR und 95 %-KI, Ansprechrate pro Zyklus nach der KM-Methode *Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung der der gesundheitsbezogenen Lebensqualität* • Herangezogene Analyse-Population: *Safety*-Population • Analyse: Deskriptive Statistik, Schätzung der Least Square (LS)-Mittelwerte und zugehöriger 95 %-KI für Mixed Model Repeated Measures (MMRM) für die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Gesamtskala, der Skala „Physical Health Summary“ und der Skala „Psychosocial Health Summary Score“ *Bewertung der Wirksamkeit des Granulats durch Beurteilung von Schmerzen und Schmerzmittelgebrauch* • Herangezogene Analyse-Population: *Safety*-Population

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		• Analyse: o Elternberichtete FLACC: Deskriptive Statistik, Schätzung der LS-Mittelwerte und zugehöriger 95 %-KI für MMRM für die Veränderung vom Ausgangswert im wöchentlichen Durchschnitt o Selbstberichtete überarbeitete Skala der „Faces Pain Scale“: Deskriptive Statistik, Schätzung von LS-Mittelwerte und zugehöriger 95 %-KI für MMRM für die Veränderung vom Ausgangswert im wöchentlichen Durchschnitt o Elternberichteter GIS-pNF für Schmerzsymptome: Deskriptive Statistik o Elternberichteter GIC-pNF: Deskriptive Statistik o Elternberichtete Schmerzmittelumfrage: Deskriptive Statistik *Bewertung der Sicherheit des Granulats durch Beurteilung der neurologischen Entwicklung* • Herangezogene Analyse-Population: *Safety*-Population • Analyse: o Bayley-III-Screeningtest zur Beurteilung der Sprache, der motorischen Fähigkeiten und kognitiven Funktionen o DAS-II-Test (Kern- und diagnostische Untertests) zur Beurteilung der sprachlichen und kognitiven Funktionen o Beery VMI-Entwicklungstest zur visuell-motorischen Integration zur Beurteilung der motorischen Fähigkeiten o Körperliche Untersuchung einschließlich neurologischer Standarduntersuchung: o Deskriptive Statistik *Bewertung der pharmakodynamischen Wirkung von Selumetinib in den PBMC* • Herangezogene Analyse-Population: *Safety*-Population • Analyse: Deskriptive Statistik *Bestimmung der PK von Selumetinib und N-Desmethyl-Selumetinib nach Verabreichung der Kapsel von Selumetinib* • Herangezogene Analyse-Population: PK-Analyse-Set • Analyse: Deskriptive Statistik *Populations-PK- und PK/Pharmakodynamik-Analysen werden durchgeführt, um die Expositions-Wirkungs-Beziehung von Selumetinib in Bezug auf Sicherheit, Biomarker und Wirksamkeit zu untersuchen* • Herangezogene Analyse-Population: Nicht im CSR definiert • Analyse: Details zu den PK- und PK/Pharmakodynamik-Analysen der Population werden im Modellierungs-

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
		analyseplan beschrieben, der vor dem Database Lock fertiggestellt wird. Die Populations-PK- und PK/Pharmako-dynamik-Analysen werden getrennt vom CSR vorgelegt.
	Ergebnisse	
12	Patientinnen und Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Der Patientenfluss ist als Diagramm in Abbildung 4-3 (DCO1 vom 8. April 2024) im Anschluss an die Tabelle dargestellt.
13	Rekrutierung	Die Patienten wurden an 16 Standorten in sieben Ländern (Deutschland, Italien, Japan, Niederlande, Russische Föderation, Spanien und USA) in die Studie eingeschlossen. Ein Patient, der am Standort in den Niederlanden aufgenommen wurde, bestand das Screening nicht und erhielt keine Behandlung. Der Standort in den Niederlanden wurde später geschlossen und nahm keine weiteren Patienten auf. Aufgrund des Ukraine-Konflikts wurde am 28. Februar 2022 die Aufnahme an allen klinischen Standorten in der Russischen Föderation vorübergehend ausgesetzt. Infolgedessen wurden nur zwei der geplanten vier Prüfzentren aktiviert und nur zwei der geplanten neun Patienten wurden aufgenommen.
14	Deskriptive Daten zu Studienbeginn je nach Studienbedingungen (demographische und klinische Charakteristika der Studienteilnehmer, für die Versorgungsforschung relevante Charakteristika, Vergleich der Teilnehmer zu Studienbeginn, die nicht nachbeobachtet werden konnten [*lost to follow-up*] und die in der Studie verblieben, insgesamt und je nach Studienbedingungen; Vergleich der Population mit der Zielpopulation [*population of interest*])	Insgesamt wurden 39 Patienten in die Studie aufgenommen und einem Screening unterzogen. Drei Patienten erfüllten die Zulassungskriterien nicht und erhielten keine Behandlung. Die restlichen 36 Patienten begannen die Behandlung und erhielten Selumetinib. Zum DCO1 (8. April 2024) waren davon 35 Patienten (97,2 %) noch in der Studie und ein Patient (2,8 %) hatte die Studie abgeschlossen.
15	Äquivalenz der Gruppen bei Studienbeginn und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei Studienbeginn	Die vorliegende Studie ist eine nicht randomisierte, offen geführte und einarmige Studie.
16	Anzahl der ausgewerteten Patientinnen und Patienten	36 Patienten erhielten die Studienmedikation (Selumetinib) und wurden in die *Safety*-Population und das PK-Analyse-Set eingeschlossen.

Artikel[a]	Charakteristikum	Studieninformationen
a: nach TREND 2004. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

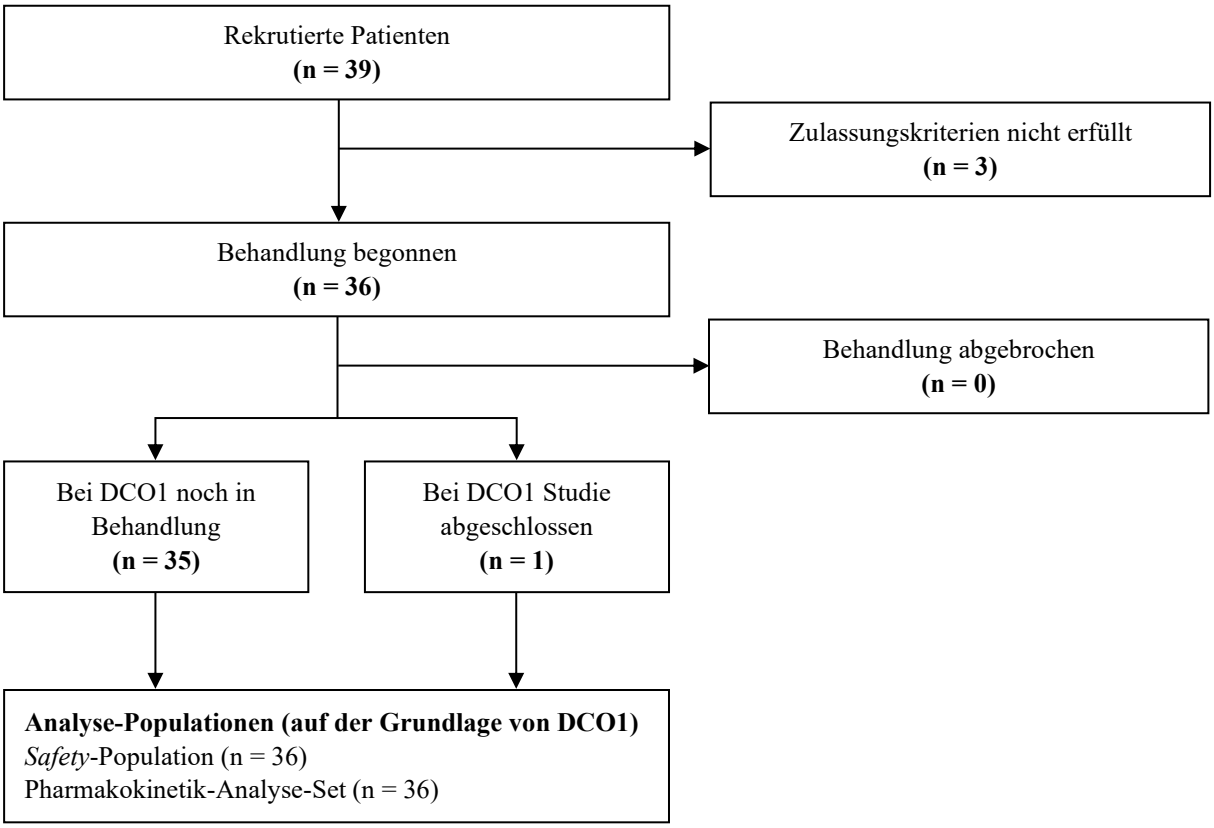

Abbildung 4-3: Patientenfluss zur Studie **SPRINKLE** – DCO1

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 gegebenenfalls, 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 (zum Beispiel A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische 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 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie **SPRINKLE**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Clinical Study Protocol: 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)	A
Statistical Analysis Plan: A Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE)	B
Clinical Study Report: 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)	C

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 **SPRINKLE** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie **SPRINKLE** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Nicht zutreffend. Bei der Studie **SPRINKLE** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINKLE** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINKLE** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINKLE** liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für die Studie **SPRINKLE** finden sich mit Ausnahme des einarmigen, offenen Studiendesigns keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte ist für nicht randomisierte Studien nicht durchzuführen.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINKLE** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt Gesamtmortalität stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand der *Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Gesamtmortalität wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie **SPRINKLE** handelt es sich um eine offene, einarmige Studie (A, B, C).

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten, die Selumetinib erhalten haben und die Analysekriterien erfüllten, wurden in die Analyse eingeschlossen (C).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor (A, B, C).

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Für diesen Endpunkt liegen keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten (A, B, C).

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Der Endpunkt UE stellt einen objektiven Endpunkt ohne methodisch bedingte Unschärfen dar. Gemäß des Studiendesigns waren die Endpunkterheber nicht verblindet. Die UE wurden anhand der *Safety*-Population ausgewertet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Es liegen auch keine Hinweise auf sonstige Aspekte vor, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts UE wird daher als niedrig eingestuft (A, B, C).

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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 (zum Beispiel 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 beziehungsweise adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein Matching bezüglich 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 (zum Beispiel durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise 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 beziehungsweise weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bezüglich der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (zum Beispiel Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (zum Beispiel 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:

---

1. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (das heißt 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 (zum Beispiel Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (zum Beispiel. 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, zum Beispiel. 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.*

- *Gegebenenfalls. 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 gegebenenfalls 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

zum Beispiel
- *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 (zum Beispiel. 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 (gegebenenfalls. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, zum Beispiel. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bezüglich der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (zum Beispiel 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 (in der Regel. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (gegebenenfalls 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 (zum Beispiel Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %)

aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (zum Beispiel diskrepante Patientenanzahlen 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 (unter anderem 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

Zum Beispiel
- *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 in der Regel 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: