

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

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A26-09

Version: 1.0

Stand: 13.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2239

DOI: 10.60584/A26-09

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

05.02.2026

Interne Projektnummer

A26-09

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-09>

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: info@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, 1 bis < 3 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-09>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

Beteiligung von Betroffenen

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Charlotte Zeitler
- Erika Baumbach
- Lars Beckmann
- Claudia Lenkewitz
- Dominik Schierbaum
- Veronika Schneck
- Felix Schwarz
- Franziska Sende
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

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

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

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

Die Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung betrifft dabei ausschließlich die Behandlung von Kindern im Alter von 1 Jahr bis < 3 Jahren, da die Altersgruppen ab 3 Jahren, einschließlich Patientinnen und Patienten mit Schluckschwierigkeiten, bereits Gegenstand früherer Nutzenbewertungsverfahren [1,2] waren.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selumetinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.02.2026 übermittelt.

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

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

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [3]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.9
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.10
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.11
I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.12
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.15
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16
I 6 Literatur	I.17
I Anhang A Suchstrategien.....	I.19
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.20

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selumetinib	I.5
Tabelle 3: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selumetinib	I.9
Tabelle 5: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Selumetinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 05.02.2026 übermittelt.

Fragestellung

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

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selumetinib

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

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

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

Ergebnisse

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

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er für Selumetinib eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und identifiziert dabei die

1-armige Zulassungsstudie SPRINKLE, welche er für die Nutzenbewertung heranzieht. Bei der Studie SPRINKLE handelt es sich um eine noch laufende 1-armige Phase-I/II-Studie mit Selumetinib bei Kindern im Alter von ≥ 1 bis < 7 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1. Primäre Endpunkte der Studie SPRINKLE sind die Pharmakokinetik, sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib. Weitere Endpunkte werden in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Zum vorliegenden 1. Datenschnitt vom 08.04.2024 wurden jedoch keine Analysen zu Wirksamkeitsendpunkten durchgeführt. Im Dossier des pU liegen daher für die Studie SPRINKLE lediglich Ergebnisse zur Mortalität und Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor.

Ergänzend zur Bewertung der Studie SPRINKLE strebt der pU außerdem eine Übertragung von Studienergebnissen von Ausgangspopulationen höherer Altersgruppen (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche; Erwachsene) auf die für die Nutzenbewertung relevante Zielpopulation (Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren) an. Hierfür zieht er neben der für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten Studie SPRINKLE außerdem die 1-armige Studie SPRINT bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen, sowie die RCT KOMET bei Erwachsenen heran.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Selumetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Im Folgenden wird die vorgelegte Evidenz beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Studie SPRINKLE

Für die Population des zu bewertenden Anwendungsgebiets liegen im Dossier des pU lediglich Ergebnisse aus der 1-armigen Studie SPRINKLE vor, die keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Des Weiteren wurden zum vorgelegten 1. Datenschnitt der Studie keine Analysen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt, welche für eine im Rahmen der Nutzenbewertung notwendige Gesamtabwägung erforderlich wären. Insgesamt ist die Studie SPRINKLE somit für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Übertragung von Studienergebnissen aus höheren Altersgruppen

Für eine Übertragung von Studienergebnissen von einer Ausgangspopulation auf eine Zielpopulation ist eine vollständige Gegenüberstellung aller relevanten Daten notwendig, um beurteilen zu können, ob eine Übertragung möglich ist. Wie bereits beschrieben, sind für die zu bewertende Zielpopulation im Dossier lediglich Ergebnisse aus der 1-armigen Studie SPRINKLE zur Mortalität und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen dargestellt. Da keine Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene

Lebensqualität vorliegen, ist eine Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht ausreichend möglich.

Zudem werden für eine Evidenzübertragung von einer Altersgruppe auf eine andere in der vorliegenden Situation Daten aus der unmittelbar an die Zielpopulation angrenzenden Altersgruppe als Ausgangspopulation benötigt. Dabei handelt es sich um die Altersgruppe der Kinder ab 3 Jahren und Jugendlichen. Für diese Population liegen im Dossier jedoch lediglich Ergebnisse der 1-armigen Studie SPRINT vor. Damit ist eine Evidenzübertragung von dieser Population auf die zu bewertende Zielpopulation nicht möglich, da hierfür vergleichende Daten zur Ausgangspopulation notwendig wären.

Für die Population der Erwachsenen liegen vergleichende Daten aus der Studie KOMET vor. Für eine Evidenzübertragung ist jedoch auch eine hinreichende Ähnlichkeit der Ausgangspopulation und der Zielpopulation, unter anderem hinsichtlich des Krankheitsverlaufs, notwendig. In der vorliegenden Indikation wird der Krankheitsverlauf insbesondere vom weiteren Wachstum der plexiformen Neurofibrome beeinflusst. Das Tumorstadium ist chronisch progredient. Dabei ist zu beachten, dass die Wachstumsgeschwindigkeit plexiformer Neurofibrome altersabhängig ist, und der stärkste Volumenzuwachs mehrheitlich im frühen Kindesalter beobachtet wird. Somit ist insbesondere bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit einer weiteren Zunahme der durch plexiforme Neurofibrome hervorgerufenen Symptomatik zu rechnen. Insgesamt bestehen daher Unsicherheiten, ob der Krankheitsverlauf in den vom pU herangezogenen Ausgangspopulationen (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche; Erwachsene) und der Zielpopulation (Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren) ausreichend vergleichbar ist, um eine Evidenzübertragung durchführen zu können. Aus diesem Grund können auch die Daten zur Erwachsenenpopulation trotz des Vorliegens einer vergleichenden Studie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Zusammenfassend ist eine Übertragung der vom pU vorgelegten Studienergebnisse aus den Altersgruppen der Kinder ab 3 Jahren und Jugendlichen und der Erwachsenen auf die zu bewertende Population der Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren nicht möglich, sodass die Daten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

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

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Selumetinib

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

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der keine Mindestdauer festlegt.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Selumetinib (Stand zum 17.11.2025)
- bibliografische Recherche zu Selumetinib (letzte Suche am 17.11.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Selumetinib (letzte Suche am 17.11.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Selumetinib (letzte Suche am 17.11.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Selumetinib (letzte Suche am 24.02.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

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

Da der pU keine Studien für einen direkten Vergleich identifiziert, führt er für Selumetinib eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen durch und identifiziert dabei die 1-armige Zulassungsstudie SPRINKLE [4], welche er für die Nutzenbewertung heranzieht. Die Studie ist bereits aus einer früheren Dossierbewertung bekannt [5]. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen aufseiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pU nicht vor.

Ergänzend zur Bewertung der Studie SPRINKLE strebt der pU außerdem eine Übertragung von Studienergebnissen von Ausgangspopulationen höherer Altersgruppen (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche; Erwachsene) auf die für die Nutzenbewertung relevante Zielpopulation (Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren) an. Hierfür zieht er neben der für das vorliegende Anwendungsgebiet identifizierten Studie SPRINKLE außerdem die 1-armige Studie SPRINT [6] bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen, sowie die RCT KOMET [7] bei Erwachsenen heran. Die Studien SPRINT und KOMET sind ebenfalls bereits aus früheren Dossierbewertungen [5,8] bekannt. Eine Informationsbeschaffung für die Ausgangspopulationen ist im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Selumetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Im Folgenden wird die vorgelegte Evidenz beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie SPRINKLE

Bei der Studie SPRINKLE, der Zulassungsstudie für das vorliegende Anwendungsgebiet, handelt es sich um eine noch laufende 1-armige Phase-I/II-Studie mit Selumetinib bei Kindern im Alter von ≥ 1 bis < 7 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1. Ziel der Studie ist die Dosisfindung für Selumetinib in einer neuen Darreichungsform als Granulat, sowie die Bestimmung der Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit.

Die Studie gliedert sich in eine Behandlungsphase, inklusive der initialen Dosisfindungsphase zur Festlegung des Dosierungsschemas für das Selumetinib-Granulat, und eine anschließende Langzeit-Sicherheitsüberwachung. In der Behandlungsphase werden die Patientinnen und Patienten für 25 Zyklen mit Selumetinib behandelt, wobei die Dauer eines Zyklus jeweils 28 Tage beträgt. Die Behandlung mit Selumetinib erfolgte zunächst für mindestens 3 Zyklen in der Granulatformulierung. Kinder mit einer Körperoberfläche von $1,10 \text{ m}^2$ bis $1,29 \text{ m}^2$ wurden anschließend zum Wechsel auf die bereits in anderen Anwendungsgebieten zugelassene Hartkapsel-Darreichungsform ermutigt. Die Langzeitüberwachung ist bis zum Erreichen eines Alters von 5 Jahren oder dem Beginn einer alternativen systemischen Therapie geplant, je nachdem was früher auftritt. Während dieser Zeit kann die Behandlung mit Selumetinib fortgeführt werden, sofern nach Einschätzung der Prüffärztin oder des Prüfarztes ein klinischer Nutzen besteht.

Insgesamt wurden 39 Kinder in 7 verschiedenen Ländern in die Studie eingeschlossen, von denen 36 die Behandlung mit Selumetinib begannen. Von diesen 36 Patientinnen und Patienten waren 13 im Alter von 1 bis < 3 Jahren entsprechend dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.

Die Behandlung mit Selumetinib erfolgt gemäß den Fachinformationen der Granulat- und Hartkapselformulierungen [9,10]. Aus den Studienergebnissen zur Dosisfindungsphase für das Selumetinib-Granulat geht hervor, dass sich das vorgeschlagene Anfangsdosischema von 25 mg/m^2 Körperoberfläche 2-mal täglich als adäquat erwiesen hat und keine Dosisanpassungen erforderlich waren. Demnach erhalten die Patientinnen und Patienten Selumetinib sowohl in der Dosisfindungsphase als auch im weiteren Behandlungsverlauf in der fachinformationskonformen Dosierung.

Primäre Endpunkte der Studie SPRINKLE sind die Pharmakokinetik, sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Selumetinib. Weitere Endpunkte werden in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben. Zum vorliegenden 1. Datenschnitt vom 08.04.2024, durchgeführt nachdem alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit hatten,

3 Behandlungszyklen abzuschließen, wurden jedoch keine Analysen zu Wirksamkeitsendpunkten durchgeführt. Diese sind erst zum 2. Datenschnitt geplant, nachdem alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit hatten, 25 Behandlungszyklen abzuschließen. Im Dossier des pU liegen daher für die Studie SPRINKLE lediglich Ergebnisse zur Mortalität und Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor.

Übertragung von Studienergebnissen aus höheren Altersgruppen

Unterstützend zu den Daten der Studie SPRINKLE berücksichtigt der pU außerdem Ergebnisse der 1-armigen Studie SPRINT bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen, sowie der RCT KOMET bei Erwachsenen, und überträgt diese Evidenz auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Population der Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren. Diese Studien waren bereits Gegenstand der Dossierbewertungen im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren von Selumetinib bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen [5] und bei Erwachsenen [8] in der vorliegenden Indikation. Im Dossier des pU sind für diese Studien Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität (nur für die Studie SPRINT) und Nebenwirkungen dargestellt.

Der pU begründet die Übertragbarkeit der Evidenz mit einer aus seiner Sicht angemessenen Vergleichbarkeit zwischen den Ausgangspopulationen (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche; Erwachsene) und der Zielpopulation (Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren) hinsichtlich der Ursache der Erkrankung, des Krankheitsbildes, der Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib, und der in den Populationen einheitlich festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Des Weiteren liegen aus Sicht des pU keine Hinweise darauf vor, dass sich Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen der vorgelegten Studien relevant auf die Studienergebnisse auswirken.

I 3.2 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Nutzenbewertung von Selumetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies wird nachfolgend begründet.

Studie SPRINKLE

Für die Population des zu bewertenden Anwendungsgebiets liegen im Dossier des pU lediglich Ergebnisse aus der 1-armigen Studie SPRINKLE vor, die keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht. Des Weiteren wurden zum vorgelegten 1. Datenschnitt der Studie keine Analysen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt, welche für eine im Rahmen der Nutzenbewertung notwendige Gesamtabwägung erforderlich wären. Insgesamt ist die Studie SPRINKLE somit für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Übertragung von Studienergebnissen aus höheren Altersgruppen

Unterstützend zur Studie SPRINKLE zieht der pU Daten aus den Studien SPRINT und KOMET für eine Evidenzübertragung von Ausgangspopulationen aus höheren Altersgruppen auf die Zielpopulation des zu bewertenden Anwendungsgebiets heran. Die Übertragung der Studienergebnisse ist jedoch aus verschiedenen Gründen nicht möglich. Dies wird nachfolgend beschrieben.

Für eine Übertragung von Studienergebnissen von einer Ausgangspopulation auf eine Zielpopulation ist eine vollständige Gegenüberstellung aller relevanten Daten notwendig, um beurteilen zu können, ob eine Übertragung möglich ist. Wie bereits beschrieben, sind für die zu bewertende Zielpopulation im Dossier lediglich Ergebnisse aus der 1-armigen Studie SPRINKLE zur Mortalität und zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen dargestellt. Da keine Daten zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorliegen, ist eine Überprüfung der Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht ausreichend möglich.

Zudem werden für eine Evidenzübertragung von einer Altersgruppe auf eine andere in der vorliegenden Situation Daten aus der unmittelbar an die Zielpopulation angrenzenden Altersgruppe als Ausgangspopulation benötigt. Dabei handelt es sich um die Altersgruppe der Kinder ab 3 Jahren und Jugendlichen. Für diese Population liegen im Dossier jedoch lediglich Ergebnisse der 1-armigen Studie SPRINT vor. Damit ist eine Evidenzübertragung von dieser Population auf die zu bewertende Zielpopulation nicht möglich, da hierfür vergleichende Daten zur Ausgangspopulation notwendig wären.

Für die Population der Erwachsenen liegen vergleichende Daten aus der Studie KOMET vor. Für eine Evidenzübertragung ist jedoch auch eine hinreichende Ähnlichkeit der Ausgangspopulation und der Zielpopulation, unter anderem hinsichtlich des Krankheitsverlaufs, notwendig. In der vorliegenden Indikation wird der Krankheitsverlauf insbesondere vom weiteren Wachstum der plexiformen Neurofibrome beeinflusst. Plexiforme Neurofibrome können je nach Größe und Lokalisation eine Vielzahl von Symptomen hervorrufen, wie beispielsweise Schmerzen, motorische Einschränkungen, Funktionsbeeinträchtigungen verschiedener innerer Organe, sowie Entstellungen bei Läsionen im sichtbaren Bereich. Das Tumorstadium ist chronisch progredient [11]. Dabei ist zu beachten, dass die Wachstumsgeschwindigkeit plexiformer Neurofibrome altersabhängig ist, und der stärkste Volumenzuwachs mehrheitlich im frühen Kindesalter beobachtet wird [12]. Somit ist insbesondere bei jüngeren Patientinnen und Patienten mit einer weiteren Zunahme der durch plexiforme Neurofibrome hervorgerufenen Symptomatik zu rechnen. Insgesamt bestehen daher Unsicherheiten, ob der Krankheitsverlauf in den vom pU herangezogenen Ausgangspopulationen (Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche; Erwachsene) und der Zielpopulation (Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren) ausreichend vergleichbar ist, um

eine Evidenzübertragung durchführen zu können. Aus diesem Grund können auch die Daten zur Erwachsenenpopulation trotz des Vorliegens einer vergleichenden Studie für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

Abschließend ist anzumerken, dass für die vom pU herangezogenen Ausgangspopulationen die Darstellung einer Informationsbeschaffung im Dossier fehlt. Im Rahmen von früheren Nutzenbewertungsverfahren in der zu bewertenden Indikation [1,2] wurden zwar bereits entsprechende Recherchen durchgeführt. Da diese Recherchen jedoch länger als 3 Monate vor Einreichung des vorliegenden Dossiers zurückliegen, wäre für beide Ausgangspopulationen die Durchführung einer aktualisierten Informationsbeschaffung notwendig gewesen.

Zusammenfassend ist eine Übertragung der vom pU vorgelegten Studienergebnisse aus den Altersgruppen der Kinder ab 3 Jahren und Jugendlichen und der Erwachsenen auf die zu bewertende Population der Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren nicht möglich, sodass die Daten für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden können.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

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

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse der 1-armigen Studie SPRINKLE sowie der Übertragung von Ergebnissen der Studien SPRINT und KOMET auf die zu bewertende Population einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Neurofibromatose Typ 1 [≥ 3 bis < 18 Jahre]) [online]. 2026 [Zugriff: 13.03.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1284/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung nach § 35a SGB V: Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neues Anwendungsgebiet: Neurofibromatose Typ 1 [≥ 18 Jahre]) [online]. 2026 [Zugriff: 13.03.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1283/>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
4. AstraZeneca. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to <7 Years With NF1-related Symptomatic, Inoperable PN (SPRINKLE) [online]. 2025 [Zugriff: 05.03.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05309668>.
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, ≥ 3 bis < 18 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 17.02.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-146>.
6. Gross AM, Wolters PL, Dombi E et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2020; 382(15): 1430-1442. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912735>.
7. Chen AP, Coyne GO, Wolters PL et al. Efficacy and safety of selumetinib in adults with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas (KOMET): a multicentre, international, randomised, placebo-controlled, parallel, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2025; 405(10496): 2217-2230. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)00986-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)00986-9).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, Erwachsene); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 17.02.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-147>.
9. AstraZeneca. Koselugo 5 mg / 7,5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel [online]. 01.2026 [Zugriff: 13.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. AstraZeneca. Koselugo 10 mg / 25 mg Hartkapseln [online]. 01.2026 [Zugriff: 13.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

11. Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie, Deutsche Gesellschaft der Plastischen, Rekonstruktiven und Ästhetischen Chirurgen, Deutsche Gesellschaft für Handchirurgie. Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren [online]. 2022 [Zugriff: 23.03.2026]. URL: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/008-024>.

12. Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol* 2020; 22(9): 1368-1378. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaa053>.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Selumetinib

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

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

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

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(selumetinib* OR AZD6244 OR "AZD 6244" OR ARRY142886 OR "ARRY 142886")

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
selumetinib, AZD6244, AZD-6244, ARRY142886, ARRY-142886

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Die Koselugo-Monotherapie ist bei Patienten im Alter von einem Jahr bis unter sieben Jahren und bei älteren Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 indiziert.

Eine Behandlung mit Selumetinib sollte durch einen in der Diagnostik und Behandlung von Patienten mit NF1-bedingten Tumoren erfahrenen Arzt veranlasst werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis des Selumetinib-Granulats entspricht 25 mg/m² KOF, BID eingenommen (alle zwölf Stunden).

Die Dosierung wird bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten auf den einzelnen Patienten, basierend auf der KOF (mg/m²) individuell abgestimmt und auf die nächste erreichbare 2,5 mg-, 5 mg- oder 10 mg-Dosis (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 50 mg) gerundet. Es können unterschiedliche Stärken des Selumetinib-Granulats kombiniert werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen (siehe Tabelle 1-15).

Tabelle 1-15: Empfohlene Granulat-Dosis basierend auf der KOF

KOF ^a	Empfohlene Dosis
0,40 – 0,49 ^b m ²	10 mg BID
0,50 – 0,59 m ²	12,5 mg BID
0,60 – 0,69 m ²	15 mg BID
0,70 – 0,89 ^c m ²	20 mg BID
0,90 – 1,09 m ²	25 mg BID
1,10 – 1,29 ^d m ²	30 mg BID
1,30 – 1,49 m ²	35 mg BID
1,50 – 1,69 m ²	40 mg BID
1,70 – 1,89 m ²	45 mg BID
≥ 1,90 m ²	50 mg BID

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

a: Die empfohlene Granulat-Dosis für Patienten mit einer KOF von weniger als 0,40 m² wurde nicht ermittelt.

b: Eine schrittweise Erhöhung von einer Anfangsdosis von 10 mg auf 12,5 mg BID kann bei Patienten, die die BID Dosis von 10 mg vertragen, unter Berücksichtigung der Sicherheit vorgenommen werden.

c: Bei Patienten mit einer KOF von 0,70 m² und mehr entsprechen die empfohlenen Granulat-Dosierungen den empfohlenen Kapsel-Dosierungen.

d: Wenn ein Patient bei Erreichen einer KOF von ≥ 1,29 m² nicht auf Kapseln umgestellt werden kann, kann der Patient das Granulat weiter einnehmen.

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

Dosisanpassungen

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

Spezielle Patientengruppen

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

Art der Anwendung

Selumetinib-Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel ist zum Einnehmen.

Selumetinib-Granulat wird angewendet, indem die Kapseln vorsichtig geöffnet werden und der gesamte Inhalt auf eine kleine Menge (ungefähr ein bis drei Teelöffel) weicher Nahrung gestreut wird (z. B. weicher Joghurt, Fruchtsauce, Fruchtpüree oder Fruchtmarmelade). Das Granulat darf nicht mit Wasser, Milch, Gemüsepüree, Grapefruit gemischt werden oder mit Säften, Fruchtpüree oder Marmelade, die Sevilla-Orange (Bitterorange) enthalten.

Das auf der Nahrung verteilte oder mit der Nahrung vermischte Arzneimittel muss innerhalb von 30 Minuten geschluckt werden und darf nicht zur späteren Anwendung aufbewahrt werden.

Nach der Anwendung müssen die leeren Selumetinib-Kapselhüllen entsorgt werden. Sie dürfen nicht geschluckt, gekaut oder aufgelöst werden.

Detaillierte Piktogramme zur Anwendung des Granulats sind in der Packungsbeilage enthalten.

Selumetinib ist auch als Kapseln erhältlich. Pädiatrischen Patienten ab drei Jahren, die in der Lage sind, Kapseln zu schlucken, können entsprechende Dosen der Selumetinib-Kapseln verschrieben werden (siehe Fachinformation der Selumetinib-Kapseln).

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sowie Wechselwirkungen

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

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

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

II Inhaltsverzeichnis

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

II Tabellenverzeichnis

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

II Abkürzungsverzeichnis

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

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

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Selumetinib ist gemäß Fachinformation als Monotherapie bei Patientinnen und Patienten im Alter von 1 Jahr bis unter 7 Jahren und bei älteren Patientinnen und Patienten mit Schluckschwierigkeiten zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 indiziert [1]. Davon charakterisiert der pU die Teilpopulation der Kinder im Alter von 1 Jahr bis < 3 Jahren, korrekt als Zielpopulation für das vorliegende Verfahren, da Selumetinib für die Altersgruppen ab 3 Jahren, einschließlich Patientinnen und Patienten mit Schluckschwierigkeiten, bereits in einer anderen Darreichungsform zugelassen ist und bewertet wurde [2-4].

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

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

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

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Rate / Anteil	Ergebnis (Patientenzahl ^a)
1	Kinder im Alter von 1 bis 2 Jahren in Deutschland		1 445 102 Personen
2	Patientinnen und Patienten mit NF1	3,3–3,8 pro 10 000	477–549
3	Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN	56,9 %	271–312
4	Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen PN	45,9 %	125–143
5	Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN	50 %–74 %	62–106
6	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	89,1 %	56–95

a. sofern nicht anders angegeben
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Kinder im Alter von 1 bis 2 Jahren in Deutschland

Der pU berechnet aus den Angaben zur Fortschreibung des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamts auf Grundlage des Zensus 2022 die geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Kinder im Alter von 1 bis 2 Jahren zum 31.12.2024 [5]. Demnach lebten zum Stichtag 1 445 102 Kinder im Alter von 1 bis 2 Jahren in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NF1

Zur Ermittlung der Anzahl pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit NF1 im Alter von 1 bis 2 Jahren legt der pU eine Studie von Lammert et al. zugrunde, in der die Prävalenz der NF1 bei Kindern zum Zeitpunkt der Einschulungsuntersuchung bestimmt wurde [6]. Für diese Studie wurden in Zusammenarbeit mit lokalen Gesundheitsämtern in den Jahren 2000 und 2001 insgesamt 152 819 Kinder im Alter von 6 Jahren aus 6 deutschen Bundesländern auf NF1 untersucht. Bei der Diagnoseerstellung haben sich die Ärztinnen und Ärzte auf folgende ausgewählte Diagnosekriterien der National Institutes of Health (NIH) fokussiert:

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

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

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

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

Der pU überträgt die jeweiligen Prävalenzraten auf die Anzahl der lebenden Personen aus Schritt 1 und berechnet auf diese Weise eine Spanne von 477 bis 549 Kindern mit NF1 im Alter von 1 bis 2 Jahren.

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

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PN zu bestimmen, zieht der pU ausschließlich eine Publikation von Nguyen et al. [8] heran, bei der eine Ganzkörper-Magnetresonanztomografie (MRT) zur Ermittlung von PN erfolgte. Er begründet dieses Vorgehen damit, dass durch diese Technik auch interne PN diagnostiziert werden, die äußerlich nicht erkennbar seien. Demnach sei laut pU der Anteil der PN bei NF1 in den Publikationen unterschätzt, bei denen in der Diagnosestellung kein Ganzkörper-MRT verwendet wurde.

In der Studie von Nguyen et al. [8] wurden 65 Kinder mit NF1 mittels einer Ganzkörper-MRT hinsichtlich der Häufigkeit und der damit verbundenen Symptome von PN untersucht. Im Zeitraum zwischen 2003 und 2009 wurde bei 37 der 65 (56,9 %) Kinder mit NF1 mindestens 1 großes (≥ 3 cm) internes PN diagnostiziert.

Diesen Anteilswert überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 2 und ermittelt somit eine Spanne von 271 bis 312 Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 2 Jahren mit NF1 und mindestens 1 PN.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen PN

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit symptomatischen PN verweist der pU auf die bereits in Schritt 3 verwendete Studie von Nguyen et al. [8]. Von den 37 Kindern, bei denen

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

Diesen Anteil multipliziert der pU mit der Spanne aus Schritt 3 und ermittelt auf diese Weise eine Anzahl von 125 bis 143 Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 2 Jahren mit symptomatischen PN.

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

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

Für die Herleitung des entsprechenden Anteilswerts verweist der pU auf eine weitere Publikation von Nguyen et al. [9]. In dieser retrospektiven Kohortenstudie im deutschen Versorgungskontext wurden Patientinnen und Patienten (ohne Altersbeschränkung) hinsichtlich des Wachstumsverhaltens ihrer PN nach einer Operation untersucht. Eingeschlossen wurden insgesamt 52 Personen (davon 18 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren) mit nach den Kriterien der NIH diagnostizierter NF1, die sich in den Jahren 1999 bis 2010 der chirurgischen Entfernung von mindestens 1 PN unterzogen hatten. Zu den Indikationen für die Operationen gehörten Entstellung, Schmerzen und funktionelle Defizite. Von den 18 Kindern und Jugendlichen waren 50 % im Anschluss an eine nicht vollständige Resektion der PN symptomatisch. Bei weiteren 24 % waren dem pU zufolge die PN zwar nicht vollständig resezierbar, führten jedoch zu keiner weiteren Symptomatik. Der pU bildet eine Spanne aus den Patientinnen und Patienten mit symptomatischen inoperablen PN (50 %) und zusätzlich den symptomfreien Patientinnen und Patienten nach Teilresektion (insgesamt 74 %).

Diese Spanne überträgt der pU auf das Ergebnis aus Schritt 4 und berechnet eine Anzahl von 62 bis 106 Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 2 Jahren mit symptomatischen sowie inoperablen PN.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,1 % [10,11] ermittelt der pU eine Anzahl von 56 bis 95 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

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

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NF1

Die Autorinnen und Autoren der herangezogenen Quelle weisen selbst darauf hin, dass im Alter von 6 Jahren bei ca. 95 % der Kinder, die im weiteren Verlauf eine NF1 entwickeln, die Diagnosekriterien für eine NF1 bereits erfüllt sind [6]. Folglich ist davon auszugehen, dass die vom pU ermittelte Prävalenzspanne für Kinder im Alter von 1 bis 2 Jahren überschätzt ist, da in dieser Altersgruppe ein noch höherer Anteil die Diagnosekriterien für eine NF1 noch nicht erfüllt.

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

Es ist unklar, ob der veranschlagte Anteilswert von Nguyen et al. [8] aus einer selektierten Patientengruppe entnommen wurde, da gemäß Publikation im genannten Zeitraum (2003 bis 2009) von ca. 3000 pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 lediglich 65 Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden. Somit ist fraglich, inwieweit der Anteilswert auf die Gesamtpopulation aller Patientinnen und Patienten mit NF1 aus Schritt 1 übertragbar ist.

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

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen PN

Analog zu Schritt 3 basiert der Anteilswert auf einer Studienpopulation, die auch ältere Kinder und Jugendliche umfasst (medianes Alter: 11,7 Jahre mit symptomatischen PN bzw. 10,1 Jahre bei asymptomatischen PN). Für den betrachteten Anteilswert ist daher unklar, inwiefern dieser auf Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 2 Jahren übertragbar ist.

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

Der Anteilswert basiert auf einer Studienpopulation, die ausschließlich ältere Kinder und Jugendlichen umfasst, die nicht Teil der zu bewertenden Altersgruppe sind. Die Übertragbarkeit auf Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis 2 Jahren ist daher auch für diesen Schritt unklar.

Zudem berücksichtigt der pU für die Berechnung der Obergrenze auch symptomfreie Patientinnen und Patienten nach Teilresektion. Für die Obergrenze ist ein solches Vorgehen grundsätzlich nachvollziehbar, denn es ist nicht auszuschließen, dass bei Kindern, deren PN

nicht vollständig operiert wurde, sich im Krankheitsverlauf erneut Symptome entwickeln können. Jedoch enthält die Obergrenze dadurch auch Patientinnen und Patienten, die innerhalb des Betrachtungsjahres keine erneute Symptomatik entwickeln.

Des Weiteren lässt sich der vom pU ausgewiesene Anteilswert in Höhe von 24 % für symptomfreie aber nicht vollständig resezierte Patientinnen und Patienten anhand der patientenindividuellen Daten aus der Publikation [9] nicht nachvollziehen.

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

Unabhängig davon ist darauf hinzuweisen, dass in der Studie Nguyen et al. [9] ausschließlich bereits operierte Personen betrachtet wurden, sodass die ebenfalls vom Anwendungsgebiet umfassten Betroffenen mit inoperablen PN, die auch kein Debulking zur Symptomlinderung erhalten, in dieser vom pU zugrunde gelegten Quelle fehlen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU stellt die Veränderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit NF1 für die Jahre 2020 bis 2024 anhand der Fortschreibung des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamts auf Grundlage des Zensus 2011 bzw. für die Jahre ab 2022 auf Grundlage des Zensus 2022 [5] dar. Der pU erwartet innerhalb der nächsten 5 Jahre keine signifikanten Änderungen hinsichtlich der Anzahl an Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Selumetinib	Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	56–95	<p>Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation sind mit Unsicherheit behaftet. Maßgeblich hierfür sind</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ die Verwendung von Prävalenzraten, die auf einer Studie bei 6-Jährigen basieren und die Übertragung auf 1- bis 2-Jährige zu einer Überschätzung führen kann, da ein relevanter Anteil noch nicht alle Diagnosekriterien erfüllt, ▪ Unsicherheiten aufgrund der eingeschränkten Übertragbarkeit verschiedener Anteilswerte in den Berechnungsschritten sowie ▪ Unsicherheiten bei der Bestimmung des Anteils mit symptomatischen sowie inoperablen PN.
<p>a. Angabe des pU</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

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

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

- Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU gibt an, dass für BSC die Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zu BSC in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.4.

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

II 2.1 Behandlungsdauer

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

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

II 2.2 Verbrauch

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

Der Verbrauch richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [13] zugrunde. Der pU berechnet auf diese Weise den Verbrauch von Selumetinib für Kinder im Alter von 1 bis unter 2 Jahren (Größe: 83 cm, Gewicht: 11,6 kg) als Untergrenze und für Kinder im Alter von 2 bis unter 3 Jahren (Größe: 93 cm, Gewicht: 14,1 kg) als Obergrenze. Demnach liegt der Verbrauch von Selumetinib sowohl für die Untergrenze als auch für die Obergrenze bei 12,5 mg 2-mal täglich.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Selumetinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2026, der erstmaligen Listung, wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Selumetinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 81 237,56 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Für BSC sind die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

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

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Selumetinib ^b	Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	81 237,56	0	0	81 237,56	Die Angaben sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
BSC	Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	patientenindividuell				Die Angabe ist plausibel.
<p>a. Angaben des pU b. Bei einem Vergleich von Selumetinib gegenüber BSC allein sind Kosten von BSC auch für Selumetinib zusätzlich zu berücksichtigen. BSC: Best supportive Care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine validen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Selumetinib in der Zielpopulation gemacht werden können. Er benennt die Kontraindikationen gemäß Fachinformation, geht jedoch davon aus, dass aufgrund ihrer Seltenheit keine Einschränkung in der Versorgung der Patientinnen und Patienten entsteht.

Laut pU erfolgt die Behandlung mit Selumetinib überwiegend ambulant.

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

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

II 4 Literatur

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

1. AstraZeneca. Koselugo 5 mg / 7,5 mg Granulat zur Entnahme aus einer Kapsel [online]. 01.2026 [Zugriff: 13.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, = 3 bis < 18 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 15.04.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-146>.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, Erwachsene); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 15.04.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-147>.
4. AstraZeneca. Koselugo 10 mg / 25 mg Hartkapseln [online]. 01.2026 [Zugriff: 08.04.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Statistisches Bundesamt. 12411-0005: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre (31.12.2024) [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.
6. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L et al. Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment. Arch Dermatol 2005; 141(1): 71-74. <https://doi.org/10.1001/archderm.141.1.71>.
7. National Institutes of Health. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol 1988; 45(5): 575-578.
8. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. J Pediatr 2011; 159(4): 652-5.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.04.008>.
9. Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. Genet Med 2013; 15(9): 691-697. <https://doi.org/10.1038/gim.2013.30>.
10. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2024 [online]. 2025. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.
11. Statistisches Bundesamt. 12411-0001; Bevölkerung: Deutschland, Stichtag (31.12.2024) [online]. 2025. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online>.

12. Ejerskov C, Farholt S, Nielsen FSK et al. Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study. *Oncol Ther* 2023; 11(1): 97-110.

<https://doi.org/10.1007/s40487-022-00213-4>.

13. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (Größe in m, Gewicht in kg). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Alter, Geschlecht für das Jahr 2017 [online]. 2017. URL: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/i?i=223:39498455D>.