

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 17.11.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Selumetinib im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Erwachsenen 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 Erwachsenen.	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 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Studie KOMET

Die Studie KOMET ist eine noch laufende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III Zulassungsstudie zum Vergleich von Selumetinib mit Placebo. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 und symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen eingeschlossen.

Insgesamt wurden 145 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig entweder einer Behandlung mit Selumetinib (N = 71) oder Placebo (N = 74) zugeteilt. Die Behandlung mit Selumetinib im Interventionsarm erfolgte gemäß Fachinformation. In beiden Studienarmen war jegliche erforderliche Begleitbehandlung erlaubt.

Die Studie KOMET gliedert sich in eine randomisierte, doppelblinde Behandlungsphase bis zum Abschluss von 12 Behandlungszyklen (48 Wochen) und eine offene, einarmige Studienphase, in der alle Patientinnen und Patienten Selumetinib erhalten konnten. Diese Phase ist noch laufend. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse basieren auf den Daten der randomisierten Behandlungsphase.

Primärer Endpunkt der Studie KOMET ist die objektive Ansprechrates definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen der Zielläsion oder einem bestätigten partiellen Ansprechen basierend auf einer unabhängigen zentralen Überprüfung gemäß den Kriterien einer Arbeitsgruppe zur Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REINS). Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie KOMET als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtmortalität und Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig bewertet.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten zu Morbidität, Gesundheitszustand und Nebenwirkungen, mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs, wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

In beiden Behandlungsarmen traten keine Todesfälle auf. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Chronische Schmerzen (Numerical Rating Scale [NRS])

Für den Endpunkt chronische Schmerzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Das 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD) liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerzspitzen (NRS)

Für den Endpunkt Schmerzspitzen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Das 95 %-KI der SMD liegt jedoch nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs $[-0,2; 0,2]$. Damit lässt sich nicht ableiten, dass der Effekt relevant ist. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung durch Schmerzen

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerzen liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Psychosoziale Morbidität (Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale [PlexiQoL])

Für den Endpunkt psychosoziale Morbidität erhoben mit dem PlexiQoL zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Körperliche Funktionsfähigkeit

Für den Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen***Schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich für diese Endpunkte jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selumetinib im Vergleich zu Placebo.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Ödeme peripher (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Systemorganklasse [SOC], UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Ödeme peripher (PT [bevorzugter Begriff], UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), und Untersuchungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Selumetinib im Vergleich zu Placebo.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Selumetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich negative Effekte von Selumetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ergibt sich für die Gesamtrate schwere UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden geringen Ausmaßes. Darüber hinaus zeigen sich für verschiedene spezifische schwere UEs und nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs jeweils Anhaltspunkte für einen höheren Schaden mit Ausmaß bis zu erheblich.

Vor dem Hintergrund der Ergebnisse für die Endpunkte chronische Schmerzen und Schmerzspitzen mit statistisch signifikanten, aber nicht relevanten Vorteilen für Selumetinib sind die vorliegenden negativen Effekte bei den Nebenwirkungen nicht ausreichend, um daraus einen geringeren Nutzen abzuleiten.

Zusammenfassend ist für erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 ein Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC nicht belegt.

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 Erwachsenen.	BSC ^b	Zusatznutzen nicht belegt
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		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.