

Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, Erwachsene)

Addendum zum Projekt A25-147
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 16 colored segments in various shades of blue and grey. A dark blue segment in the middle contains the text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)'.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-33

Version: 1.1

Stand: 13.04.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2221

DOI: 10.60584/A26-33_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, Erwachsene) –
Addendum zum Projekt A25-147

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

24.03.2026

Interne Projektnummer

A26-33

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A26-33_V1.1

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, Erwachsene); Addendum zum Projekt A25-147 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A26-33_V1.1.

Schlagwörter

Selumetinib, Neurofibrom – plexiformes, Nutzenbewertung, NCT04924608

Keywords

Selumetinib, Neurofibroma – Plexiform, Benefit Assessment, NCT04924608

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carolin Haubenreich
- Ulrich Grouven
- Ulrike Seay
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
1.1 Änderung im Vergleich zu Version 1.0.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Anmerkungen zu den Endpunkten und Auswertungen	2
2.2 Verzerrungspotenzial.....	4
2.3 Ergebnisse	5
2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	6
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	7
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	7
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	8
2.6 Zusammenfassung.....	10
3 Literatur	11
Anhang A Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung.....	12
Anhang B Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten Volumenänderung der Zielläsion sowie chronische Schmerzen und Schmerzspitzen anhand des PGIS und PGIC	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo.....	5
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selumetinib vs. BSC.....	8
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Selumetinib im Vergleich zu BSC.....	9
Tabelle 4: Selumetinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo	13
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo.....	14
Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo	15

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
NRS	Numerical Rating Scale
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PII-pNF	Pain Interference Index for Plexiform Neurofibroma
PlexiQoL	Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale
PRO	patientenberichteter Endpunkt
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 24.03.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-147 (Selumetinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier:

- Rücklaufquoten der Einzelitems zum (Pain Interference Index for Plexiform Neurofibroma) PII-pNF und Fragebogen zum Item „Challenging Physical Activities“ des pII-pNF
- Responderanalysen zur Verbesserung zum Ende der randomisierten Studienphase (Woche 48)
- Responderanalysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung
- Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion
- Global Impression of Severity (PGIS) und Patient Global Impression of Change (PGIC)

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

1.1 Änderung im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 13.04.2026 ersetzt Version 1.0 des Addendums vom 10.04.2026. Folgende Änderung ist in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In Tabelle 2 wurde die Angabe bei der Ableitung eines Zusatznutzens auf Endpunktebene für den Endpunkt Schmerzspitzen (NRS – Verbesserung zu Woche 48) von geringerer Nutzen zu Zusatznutzen korrigiert.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit der Nutzenbewertung.

2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Selumetinib bei Erwachsenen mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) KOMET herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A25-147 [1].

Im Dossier des pU [2] lagen für die eingeschlossenen patientenberichteten Endpunkte (PROs) Ereigniszeitanalysen vor, jeweils für die Zeit bis zur 1. Verbesserung sowie für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite. Darüber hinaus lagen Analysen der stetigen Daten mittels gemischter Modelle mit Messwiederholungen (MMRM) vor. In der Dossierbewertung A25-147 [1] wurde beschrieben, dass es im vorliegenden Anwendungsgebiet sinnvoll wäre für die PROs Responderanalysen (der Verbesserung) zum Ende der randomisierten Studienphase (Woche 48) vorzulegen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pU unter anderem für die bereits in der Dossierbewertung herangezogenen PROs Analysen zur Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 48 sowie zur Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor. Darüber hinaus macht der pU Angaben zu Rücklaufquoten zu Einzelitems des PII-pNF (inklusive des Items „Challenging Physical Activities“).

Wie schon in der Dossierbewertung A25-147 werden folgende PROs für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen:

- chronische Schmerzen erhoben über eine Numerical Rating Scale (NRS)
- Schmerzspitzen erhoben über eine NRS
- Beeinträchtigung durch Schmerzen erhoben über den PII-pNF
- psychosoziale Morbidität erhoben über die Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale (PlexiQoL)
- Gesundheitszustand erhoben mittels visueller Analogskala (VAS) des EQ-5D

Nachfolgend werden die durch den pU im Stellungnahmeverfahren [3] nachgereichten Angaben und Auswertungen im Detail bewertet.

2.1 Anmerkungen zu den Endpunkten und Auswertungen

Anmerkungen zu den Endpunkten

Beeinträchtigung durch Schmerzen (PII-pNF)

Der PII-pNF erfasst mittels 12 Items, ob und wie stark durch das plexiforme Neurofibrom verursachte Schmerzen die tägliche Funktionsfähigkeit beeinträchtigen. Die Items werden auf einer 7-Punkte-Likert-Skala bewertet (0 = „überhaupt nicht“ bis 6 = „vollständig“). Für das Item

„Challenging Physical Activities“ besteht zusätzlich die Antwortoption „trifft nicht zu“. Es wird ein Gesamtscore gebildet, wobei niedrigere Werte eine bessere tägliche Funktionsfähigkeit anzeigen. Die Recallzeit beträgt 7 Tage. Der PII-pNF wird als valides Instrument zur Erhebung der Beeinträchtigung durch Schmerzen bei Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ I und plexiformen Neurofibromen eingeschätzt [4].

Die Ergebnisse für den PII-pNF wurden in der Dossierbewertung A25-147 [1] nicht dargestellt, da gemäß der Angaben im Dossier des pU [2] schon zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen für über 30 % der Patientinnen und Patienten keine vollständig ausgefüllten Fragebogen vorlagen, sodass die Validität der vorgelegten Daten unklar blieb. Mit seiner Stellungnahme legt der pU weitere Angaben zu den Rücklaufquoten der Einzelitems zum PII-pNF einschließlich des Items „Challenging Physical Activities“ vor. Aus diesen geht hervor, dass zu Studienbeginn 11 von 12 Items von jeweils ca. 98 % der Patientinnen und Patienten beantwortet wurden. Eine geringere Rücklaufquote zeigt sich ausschließlich für das Item „Challenging Physical Activities“ (bereits zu Studienbeginn ca. 67 %). Der pU gibt an, dass fehlende Daten bei diesem Item auf das Ankreuzen der Option „trifft nicht zu“ zurückzuführen sind. Aus den Angaben im Dossier des pU geht hervor, dass der Gesamtscore des PII-pNF jeweils aus dem Mittelwert der ausgefüllten Items berechnet wurde. Dies ist sachgerecht.

Die mit dem Stellungnahmeverfahren vorgelegten Responderanalysen des PII-pNF werden für die Nutzenbewertung herangezogen.

Schmerzen erhoben mittels PGIS und PGIC

In der Studie KOMET wurde der Endpunkt Schmerzen mit mehreren Instrumenten erhoben. Neben der täglichen Erhebung von chronischen Schmerzen und Schmerzspitzen jeweils mit einer NRS für eine von einer Ärztin / einem Arzt festgelegten Zielläsion (siehe A25-147 [1]) sind dies der PGIS und der PGIC. Der PGIS besteht aus 2 Items die jeweils chronische Schmerzen bzw. Schmerzspitzen bezogen auf die Zielläsion auf einer Likert-Skala (4 Stufen von „kein Schmerz“ bis „starker Schmerz“) abfragen. Die Recallzeit beträgt 7 Tage. Der PGIC wird in 2 Versionen erhoben (PGIC 1 und PGIC 2). Für beide Versionen werden mit 2 Items jeweils die Änderungen der chronischen Schmerzen bzw. Schmerzspitzen bezogen auf das plexiforme Neurofibrom erhoben. Die Fragen des PGIC 1 beziehen sich auf den Zeitraum seit der letzten Visite. Die Fragen des PGIC 2 beziehen sich auf den Zeitraum seit Beginn der Studienmedikation. PGIC 1 und PGIC 2 werden mittels einer 7-stufigen Likert-Skala mit Antwortoptionen von viel besser bis viel schlechter erhoben. Da sich die Fragen des PGIC singularär auf 1 plexiformes Neurofibrom beziehen, wird davon ausgegangen, dass sich auch der PGIC jeweils auf dieselbe Läsion bezieht wie schon die Erhebungen zum chronischen Schmerz und den Schmerzspitzen mittels NRS und PGIS.

Die Endpunkte PGIS und PGIC wurden in der Dossierbewertung nicht herangezogen, da sie in der Studie KOMET nur zu einzelnen Visiten eines Zyklus erfasst werden. Im Gegensatz dazu, wurden chronischer Schmerz (NRS) und Schmerzspitzen (NRS) täglich erhoben (siehe A25-147 [1]). Darüber hinaus bilden die in der Studie KOMET erhobenen Items PGIC und PGIS dasselbe schon mit den NRS für chronische Schmerzen und Schmerzspitzen erhobene Konstrukt ab und liefern somit keine weiteren für die Nutzenbewertung relevanten Informationen. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt Schmerzen erhoben mit PGIC und PGIS sind in Anhang B dargestellt.

Volumenänderung der Zielläsion

Wie bereits in der Dossierbewertung A25-147 [1] ausführlich erläutert, werden die vom pU vorgelegten Operationalisierungen des Endpunkts Volumenänderung der Zielläsion als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Ergebnisse der Responderanalysen anhand der Responseschwelle von $\geq 20\%$ sind in Anhang B dargestellt.

Auswertungen zu weiteren Endpunkten

Der pU legt mit seiner Stellungnahme Responderanalysen zu den Endpunkten Schmerzlinderung chronischer Schmerzen, Abnahme der Schmerzmedikation für chronische Schmerzen, körperliche Funktionsfähigkeit sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten werden nicht dargestellt. Eine ausführliche Begründung dafür findet sich in der Dossierbewertung A25-147 [1].

Vom pU vorgelegte Analysen

Der pU legt mit seiner Stellungnahme, wie in der Dossierbewertung beschrieben, Responderanalysen zur Verbesserung um 15 % der Skalenspannweite zu Woche 48 vor, sowie zusätzlich Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung.

Die Responderanalysen der Verbesserung zu Woche 48 werden für die Bewertung herangezogen. Die Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung sind in Anhang A dargestellt.

2.2 Verzerrungspotenzial

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte der Kategorie Morbidität wird als hoch eingestuft. Grund dafür ist, dass, wie bereits in der Dossierbewertung A25-147 beschrieben, ein unterschiedlich hoher Anteil an Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (18,3 %) und im Vergleichsarm (12,2 %) vor Ende der randomisierten Behandlungsphase die Studienmedikation vorzeitig abgebrochen hat. Die Verteilung der Abbruchgründe unterscheidet sich zwischen den Behandlungsarmen. Die Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte gehen bis Woche 48 in beiden Studienarmen zurück auf ca. 80 %. Insgesamt ergibt sich daraus für die Ergebnisse zu den

Endpunkten zur Morbidität ein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

2.3 Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse zum Vergleich von Selumetinib mit Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1. Die Daten aus dem Dossier sowie die in der Stellungnahme nachgereichten Daten des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 1: Ergebnisse (Morbidität, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Selumetinib		Placebo		Selumetinib vs. Placebo RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KOMET					
Morbidität					
Verbesserung zu Woche 48					
chronische Schmerzen (NRS ^c)	57	25(43,9)	62	16(25,8)	1,70 [1,02; 2,84]; 0,042
Schmerzspitzen (NRS ^c)	58	39(67,2)	64	25 (39,1)	1,72 [1,21; 2,45]; 0,002
Beeinträchtigung durch Schmerzen (PII-pNF ^d)	57	27(47,4)	59	18(30,5)	1,55 [0,97; 2,49]; 0,067
psychosoziale Morbidität (PlexiQoL ^e)	57	17 (29,8)	59	19 (32,2)	0,93 [0,54; 1,60]; 0,828
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS ^f)	57	18 (31,6)	59	13 (22,0)	1,43 [0,78; 2,65]; 0,260
a. eigene Berechnung b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5]) c. Eine Abnahme um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 1 bis 10). d. Eine Abnahme um $\geq 0,9$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 6). e. Eine Abnahme um $\geq 2,7$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 1 bis 18). f. Eine Zunahme um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100). KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; NRS: Numerical Rating Scale; PII-pNF: Pain Interference Index for Plexiform Neurofibroma; PlexiQoL: Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte der Kategorie Morbidität maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Chronische Schmerzen (NRS)

Für den Endpunkt chronische Schmerzen (NRS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Das Ausmaß des Effekts ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schmerzspitzen (NRS)

Für den Endpunkt Schmerzspitzen (NRS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Selumetinib im Vergleich zu Placebo.

Beeinträchtigung durch Schmerzen (PII-pNF)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerzen (PII-pNF) 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.

Psychosoziale Morbidität (PlexiQoL)

Für den Endpunkt psychosoziale Morbidität (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.

Gesundheitszustand (EQ-5D 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.

2.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet (siehe Dossierbewertung A25-147 [1]):

- Alter (< 30 Jahre vs. ≥ 30 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)

Dabei wird die in Abschnitt I 4. 4 der Dossierbewertung A25-147 [1] beschriebene Methodik angewendet.

Aus den vorliegenden Subgruppenergebnissen wurden gemäß der dort beschriebenen Methodik keine relevanten Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter oder Geschlecht identifiziert.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Tabelle 1 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt. In Tabelle 2 werden ausschließlich die im vorliegenden Addendum bewerteten Ergebnisse der Endpunkte Chronische Schmerzen (NRS), Schmerzspitzen (NRS), Beeinträchtigung durch Schmerzen (PII-pNF), psychosoziale Morbidität (PlexiQoL) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) dargestellt.

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Morbidität

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Morbidität geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Chronische Schmerzen (NRS) und Schmerzspitzen (NRS)

Für die Endpunkte chronische Schmerzen (NRS) und Schmerzspitzen (NRS) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Endpunkte werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Selumetinib vs. BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Selumetinib vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Morbidität		
chronische Schmerzen (NRS – Verbesserung zu Woche 48)	43,9 % vs. 25,8 % RR: 1,70 [1,02; 2,84] RR: 0,59 [0,35; 0,98] ^c ; p = 0,042	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^d
Schmerzspitzen (NRS – Verbesserung zu Woche 48)	67,2 % vs. 39,1 % RR: 1,72 [1,21; 2,45] RR: 0,58 [0,41; 0,83] ^c ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Beeinträchtigung durch Schmerzen (PII-pNF – Verbesserung zu Woche 48)	47,4 % vs. 30,5 % RR: 1,55 [0,97; 2,49]; p = 0,067	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
psychosoziale Morbidität (PlexiQoL – Verbesserung zu Woche 48)	29,8 % vs. 32,2 % RR: 0,93 [0,54; 1,60]; p = 0,828	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Verbesserung zu Woche 48)	31,6 % vs. 22,0 % RR: 1,43 [0,78; 2,65]; p = 0,260	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>BSC: Best supportive Care; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; NRS: Numerical Rating Scale; PII-pNF: Pain Interference Index for Plexiform Neurofibroma; PlexiQoL: Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale; RR: relatives Risiko; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Selumetinib im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Schmerzspitzen (NRS): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ Untersuchungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ▪ spezifische UEs: ▫ Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ Ödeme peripher (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für den Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit liegen keine geeigneten Daten vor. Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht erhoben.	
BSC: Best supportive Care; NRS: Numerical Rating Scale; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich positive und negative Effekte von Selumetinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Endpunktkategorie Morbidität ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen mit geringem Ausmaß. Demgegenüber stehen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen mehrere Anhaltspunkte für einen höheren Schaden, darunter für die Gesamtrate schwerer unerwünschter Ereignisse (UE) mit geringem Ausmaß und für verschiedene spezifische schwere UEs und nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs mit Ausmaß bis zu erheblich.

Zusammenfassend ergibt sich für erwachsene Patientinnen und Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best supportive Care.

2.6 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Selumetinib aus der Dossierbewertung A25-147: Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Selumetinib unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-147 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: 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	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
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		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, Erwachsene); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 30.03.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-147>.
2. Alexion Pharma Germany. Selumetinib (Koselugo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 30.03.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1283/#dossier>.
3. Alexion Pharma Germany. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2192: Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, Erwachsene); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1283/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Al Ghriwati N, Struempf K, Martin S et al. Development of patient reported outcome measures assessing tumor pain intensity and tumor pain interference for individuals with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas: qualitative findings. Journal of patient-reported outcomes 2025; 9(46). <https://doi.org/10.1186/s41687-025-00877-2>.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. [https://doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).

Anhang A Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung

Der pU definiert eine dauerhafte Verbesserung als Zeit bis zu einer Verbesserung ohne anschließende erneute Verschlechterung. Der pU legt für die Endpunkte chronische Schmerzen (NRS), Schmerzspitzen (NRS) und Beeinträchtigung durch Schmerzen (PII-pNF) Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Verbesserung (ohne anschließende Verschlechterung), einer einmaligen Verbesserung zum Studienende sowie mit einer einmaligen Verbesserung ohne Folgeerhebung vor. Aus diesen Angaben geht hervor, dass in die Analyse zur dauerhaften Verbesserung auch Patientinnen und Patienten eingegangen sind, die sich nicht dauerhaft, sondern nur einmalig (zum Studienende oder ohne Folgeerhebung) verbessert haben. Allerdings ist der Anteil dieser Patientinnen und Patienten nicht so hoch, dass er die Interpretierbarkeit der Auswertungen zur dauerhaften Verbesserung infrage stellen würde. Für die Endpunkte psychosoziale Morbidität (PlexiQoL) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU diese Angaben nicht vor. Für die Endpunkte psychosoziale Morbidität (PlexiQoL) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) bleibt somit unklar, ob es sich bei einem relevanten Anteil der eingegangenen Ereignisse lediglich um einmalige Verbesserungen handelt. Die Ergebnisse für den PlexiQoL und die EQ-5D VAS werden daher nicht dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Studie	Selumetinib		Placebo		Selumetinib vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KOMET					
Morbidity					
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung					
chronische Schmerzen (NRS ^b)	68	n. e. [252,02; n. b.] ^c 29 (42,7)	74	n. e. 18 (24,3)	1,98 [1,09; 3,58]; 0,030
Schmerzspitzen (NRS ^b)	71	224,93 [84,92; 280,94] ^c 49 (69,0)	74	337,86 [309,85; n. b.] ^c 32 (43,2)	1,97 [1,26; 3,08]; 0,002
Beeinträchtigung durch Schmerzen (PII-pNF ^d)	67	n. e. [169,00; n. b.] 32 (47,8)	72	n. e. [341,00; n. b.] 20 (27,8)	2,02 [1,15; 3,55]; 0,024
<p>a. Cox Proportional Hazards Modell mit Behandlung, geografische Region und Baselinewert des PAINS-pNF zu chronischen Schmerzen als Kovariable; p-Wert aus Log-Rank-Test</p> <p>b. Eine Abnahme um $\geq 1,5$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 1 bis 10).</p> <p>c. Eigene Berechnung (Umrechnung von Monaten in Tage)</p> <p>d. Eine Abnahme um $\geq 0,9$ Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 6).</p> <p>HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; NRS: Numerical Rating Scale; PAINS-pNF: PAin INTensity Scale for Plexiform Neurofibroma; PII-pNF: Pain Interference Index for Plexiform Neurofibroma; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>					

Anhang B Darstellung der Ergebnisse zu den Endpunkten Volumenänderung der Zielläsion sowie chronische Schmerzen und Schmerzspitzen anhand des PGIS und PGIC

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity, dichotom) – RCT, direkter Vergleich: Selumetinib vs. Placebo

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Selumetinib		Placebo		Selumetinib vs. Placebo RR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KOMET					
Morbidity					
Verbesserung zu Woche 48					
Volumenänderung der Zielläsion ^c	51	14 (27,5)	53	2 (3,8)	7,27 [1,74; 30,42]; < 0,001
chronische Schmerzen (PGIS ^d)	56	20 (51,8)	56	15 (26,8)	1,93 [1,17; 3,19]; 0,007
Schmerzspitzen (PGIS ^d)	56	37 (66,1)	56	24 (42,9)	1,54 [1,08; 2,20]; 0,015
chronische Schmerzen (PGIC 1 ^e)	57	25 (43,9)	58	12 (20,7)	2,12 [1,18; 3,80]; 0,009
Schmerzspitzen (PGIC 1 ^e)	57	23 (40,4)	58	11 (19,0)	2,13 [1,15; 3,95]; 0,015
chronische Schmerzen (PGIC 2 ^f)	57	35 (61,4)	58	17 (29,3)	2,09 [1,34; 3,28]; < 0,001
Schmerzspitzen (PGIC 2 ^f)	57	34 (59,7)	58	18 (31,0)	1,92 [1,24; 2,98]; 0,002
a. RR [95 %-KI] unstratifiziert b. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [5]) c. Abnahme um ≥ 20 % zu Woche 48 im Vergleich zum Studienbeginn d. Eine Abnahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 „keine Schmerzen“ bis 4 „schwer“). e. definiert als „viel besser“, „moderat besser“ oder „ein wenig besser“ im Vergleich zur letzten Visite wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 1 „viel besser“ bis 7 „viel schlechter“). f. definiert als „viel besser“, „moderat besser“ oder „ein wenig besser“ im Vergleich zum Beginn der Studienmedikation wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 1 „viel besser“ bis 7 „viel schlechter“). KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko					

Tabelle 7: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich:
 Selumetinib vs. Placebo

Studie	Selumetinib		Placebo		Selumetinib vs. Placebo HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
KOMET					
Morbidity					
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung					
chronische Schmerzen (PGIS ^b)	67	338,00 [211,00; 344,00] 35 (52,2)	72	n. e. 24 (33,3)	1,66 [0,98; 2,81]; 0,058
Schmerzspitzen (PGIS ^b)	67	169,00 [111,00; 285,00] 43 (64,2)	72	n. e. [284,00; n. b.] 31 (43,1)	1,85 [1,16; 2,95]; 0,007
chronische Schmerzen (PGIC 1 ^c)	68	340,00 [331,00; n. b.] 30 (44,1)	74	n. e. 18 (24,3)	1,91 [1,06; 3,43]; 0,025
Schmerzspitzen (PGIC 1 ^c)	68	344,00 [336,00; n. b.] 28 (41,2)	74	n. e. 17 (23,0)	1,94 [1,06; 3,55]; 0,028
a. Cox Proportional Hazards Modell mit Behandlung, geografische Region und Baselinewert des PAINS-pNF zu chronischen Schmerzen als Kovariable; p-Wert aus Log-Rank-Test b. Eine Abnahme um ≥ 1 Punkt im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 „keine Schmerzen“ bis 4 „schwer“). c. definiert als „viel besser“, „moderat besser“ oder „ein wenig besser“ im Vergleich zur letzten Visite wird als klinisch relevante Verbesserung angesehen (Wertebereich der Skala: 1 „viel besser“ bis 7 „viel schlechter“). HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PAINS-pNF: PAin INTensity Scale for Plexiform Neurofibroma; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					