

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

Addendum zum Projekt A26-09
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-76

Version: 1.0

Stand: 09.07.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2283

DOI: 10.60584/A26-76

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, 1 bis < 3 Jahre) –
Addendum zum Projekt A26-09

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

23.06.2026

Interne Projektnummer

A26-76

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-76>

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); Addendum zum Projekt A26-09 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-76>.

Schlagwörter

Selumetinib, Neurofibrom – plexiformes, Kleinkind, Kind – Vorschul-, Nutzenbewertung, NCT05309668

Keywords

Selumetinib, Neurofibroma – Plexiform, Infant, Child – Preschool, Benefit Assessment, NCT05309668

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Lars Beckmann
- Deborah Ingenhag-Reister
- Prateek Mishra
- Volker Vervölgyi

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
3 Literatur	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation der 1-armigen Studie SPRINKLE, Teilpopulation der 1- bis < 3-Jährigen	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, Volumenänderung der Zielläsion) – 1-armige Studie SPRINKLE, Teilpopulation der 1- bis < 3-Jährigen	6
Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – 1-armige Studie SPRINKLE, Teilpopulation der 1- bis < 3-Jährigen	8
Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – 1-armige Studie SPRINKLE, Teilpopulation der 1- bis < 3-Jährigen	9

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Studienbeginn im Studienverlauf für die einzelnen Patientinnen und Patienten – 1-armige Studie SPRINKLE, Teilpopulation der 1- bis < 3-Jährigen	7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
FLACC	Face, Legs, Activity, Cry, Consolability scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIC-pNF	Global Impression of Change for plexiform neurofibroma-related pain
GIS-pNF	Global Impression of Severity for plexiform neurofibroma-related pain
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRT	Magnetresonanztomografie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
REiNS	Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 23.06.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A26-09 (Selumetinib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) Auswertungen zur 1-armigen Studie SPRINKLE zum Datenschnitt 16.12.2025 vorgelegt. Auswertungen zu diesem Datenschnitt lagen im Dossier [3] noch nicht vor. Der G-BA hat das IQWiG mit der folgenden Bewertung der durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

- Studie SPRINKLE: 2. Datenschnitt vom 16.12.2025; dabei soll für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ die Operationalisierung als beste erreichte prozentuale Volumenreduktion herangezogen werden

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.

2 Bewertung

Der pU hat in seinem Dossier [3] zur Ableitung eines Zusatznutzens die 1-armige Zulassungsstudie SPRINKLE herangezogen. Bei der Studie SPRINKLE [4-8] handelt es sich um eine noch laufende Studie mit Selumetinib bei Kindern im Alter von ≥ 1 bis < 7 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1. Die Studie gliedert sich in eine Behandlungsphase 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. 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 Fachinformationen [9,10]. Zur detaillierten Studienbeschreibung siehe die Nutzenbewertung A26-09 [1] .

Ergänzend zur Studie SPRINKLE hat der pU darüber hinaus 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) angestrebt.

Wie in der Dossierbewertung beschrieben erlaubt die 1-armige Studie SPRINKLE keine Aussagen zum Zusatznutzen, da keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen. Darüber hinaus ist auch eine Übertragung von Studienergebnissen aus höheren Altersgruppen in der vorliegenden Situation nicht möglich, um Aussagen zum Zusatznutzen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu treffen (zur Begründung siehe Nutzenbewertung A26-09 [1]).

Zum im Dossier vorliegenden 1. Datenschnitt vom 08.04.2024 der Studie SPRINKLE wurden keine Analysen zu Wirksamkeitsendpunkten durchgeführt. Im Dossier des pU lagen daher für die Studie SPRINKLE lediglich Ergebnisse zur Mortalität und Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen vor. Mit seiner Stellungnahme hat der pU Ergebnisse der Studie SPRINKLE zum Datenschnitt 16.12.2025 vorgelegt. Dieser Datenschnitt wurde durchgeführt, nachdem alle Patientinnen und Patienten die Möglichkeit hatten, 25 Behandlungszyklen abzuschließen, und beinhaltet auch Daten zu Endpunkten der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Auftragsgemäß werden nachfolgend die in der Stellungnahme vorgelegten Ergebnisse der Studie SPRINKLE zum Datenschnitt 16.12.2025 dargestellt und wo notwendig eingeordnet. Dabei wird sich auf die für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Altersgruppe der 1- bis < 3 -Jährigen beschränkt.

Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika der Teilpopulation der 1- bis <3-jährigen Kinder der Studie SPRINKLE sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation der 1-armigen Studie SPRINKLE, Teilpopulation der 1- bis < 3-Jährigen (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Selumetinib N = 13
SPRINKLE	
Alter [Jahre], MW (SD)	1,5 (0,5)
Geschlecht [w / m], %	54 / 46
Geografische Region, n (%)	
Europa	10 (77 ^a)
USA	2 (15 ^a)
Japan	1 (8 ^a)
Krankheitsdauer [Monate]	
Zeit seit der Diagnose der Neurofibromatose Typ 1, MW (SD)	13,8 (11,1)
Zeit seit der Diagnose inoperabler plexiformer Neurofibrome, MW (SD)	8,2 (10,7)
Gründe für die Inoperabilität der plexiformen Neurofibrome, n (%)	
in der Nähe lebenswichtiger Strukturen	9 (69)
Invasivität	9 (69)
Umhüllung lebenswichtiger Strukturen	11 (85)
hohe Vaskularisierung	3 (23)
unzumutbares Risiko durch die Vollnarkose	1 (8)
andere	0 (0)
Volumen der Zielläsion [ml]	k. A.
Lokalisation der Zielläsion, n (%)	
Rumpf	1 (8)
Rumpf / Extremitäten	2 (15)
Extremitäten	0 (0)
Hals / Rumpf	1 (8)
Kopf und Hals	5 (38)
Kopf	4 (31)
andere	0 (0)
von der Zielläsion hervorgerufene Symptomatik, n (%) ^b	
jegliche Symptome	13 (100)
Schmerzen	5 (38)
Entstellungen hervorgerufen durch plexiforme Neurofibrome	7 (54)
Beeinträchtigung der Bewegung	0 (0)
motorische Schwäche	1 (8)

Tabelle 1: Charakterisierung der Studienpopulation der 1-armigen Studie SPRINKLE, Teilpopulation der 1- bis < 3-Jährigen (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Selumetinib N = 13
Verlust der Sehkraft	1 (8)
Atemwegsobstruktion	4 (31)
Schluckbeschwerden	1 (8)
Hörverlust	0 (0)
Beeinträchtigung der Atmung	1 (8)
Beeinträchtigung der Blasenfunktion	1 (8)
Sprachstörungen	1 (8)
andere Symptome	1 (8)
Lansky Performance Status, n (%)	
voll aktiv, normal (100)	11 (85)
geringfügige Einschränkungen bei körperlich anstrengender Aktivität (90)	0 (0)
aktiv, jedoch schneller müde (80)	2 (15)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.
a. eigene Berechnung b. Patientinnen und Patienten konnten ≥ 1 Symptom aufweisen. k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Teilpopulation; SD: Standardabweichung; w: weiblich	

Anmerkung zu den in der Stellungnahme vorgelegten Endpunkten

Endpunkt Tumolvolumenänderung

Zur Erhebung des Endpunkts Tumolvolumenänderung in der Studie SPRINKLE erfolgte eine volumetrische Magnetresonanztomografie(MRT)-Analyse des als Zielläsion ausgewählten plexiformen Neurofibroms. Die Zielläsion war definiert als das klinisch relevanteste, für eine volumetrische MRT-Analyse geeignete plexiforme Neurofibrom. Die Bewertung erfolgte gemäß den Kriterien der Arbeitsgruppe Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REINS). Diese empfehlen als Responsekriterium für die Beurteilung des Therapieansprechens und der Krankheitsprogression eine Volumenreduktion bzw. -zunahme um 20 %, da dies als geeigneter Schwellenwert für das reproduzierbare Erfassen kleiner Volumenveränderungen angesehen wird [11]. Bei der Beurteilung der Ergebnisse zum Endpunkt Volumenänderung ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine volumetrische MRT-Analyse zwar grundsätzlich zur Bestimmung der Volumenänderung plexiformer Neurofibrome geeignet ist, jedoch Unsicherheiten bestehen, inwiefern eine genaue und reproduzierbare volumetrische Messung bei allen ausgewählten Zielläsionen ausreichend umsetzbar ist, um auch Volumenveränderungen im niedrigen Prozentbereich abbilden zu können.

Ungeachtet dieser Unsicherheiten ist unklar, inwiefern ein universelles Responsekriterium einer Volumenänderung von 20 % für die Patientinnen und Patienten von Bedeutung ist. Je nach Größe und Lokalisation können plexiforme Neurofibrome eine sehr individuelle, zum Teil schwerwiegende Symptomatik hervorgerufen, wie beispielsweise Schmerzen, motorische Einschränkungen, Funktionsbeeinträchtigungen verschiedener innerer Organe und Entstellungen. Daher ist nachvollziehbar, dass durch eine Volumenreduktion der plexiformen Neurofibrome eine spürbare Verbesserung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erreicht werden kann. Wie groß die Volumenreduktion sein muss, um eine solche spürbare Verbesserung hervorzurufen, ist jedoch für jede Patientin oder jeden Patienten individuell und hängt insbesondere von der Größe und Lokalisation der plexiformen Neurofibrome ab. Allein auf Basis einer prozentualen Veränderung ist somit keine Aussage über die Auswirkungen der Volumenreduktion auf Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität einzelner Patientinnen und Patienten möglich. Für eine Nutzenbewertung wären demnach Daten entscheidend, aus denen hervorgeht, was eine beobachtete Volumenreduktion tatsächlich für die Patientinnen und Patienten bedeutet. Diese Daten liegen nicht vor.

Die zuvor genannten Kritikpunkte zum Endpunkt Tumorzusatzmetastasen treffen in gleichem Maße auf die vom pU in der Stellungnahme vorgelegten Endpunkte zum Ansprechen und dem progressionsfreien Überleben zu, da diese ebenfalls auf Tumorzusatzmetastasen basieren.

Zur ausführlichen Bewertung des Endpunkts Tumorzusatzmetastasen wird auf die Dossierbewertung A25-146 zur Neurofibromatose Typ 1 bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen [12] verwiesen.

Unvollständige Ergebnisse bei elternberichteten Endpunkten

Der pU legt in seiner Stellungnahme nicht für alle in der Studie SPRINKLE erhobenen elternberichteten Endpunkte Ergebnisse vor. So liegen im Anhang zur Stellungnahme [8] für 2 Skalen zum Endpunkt Schmerzen (Global Impression of Severity for plexiform neurofibroma-related pain [GIS-pNF] und Global Impression of Change for plexiform neurofibroma-related pain [GIC-pNF]) Ergebnisse vor. Beide Skalen erfassen anhand einer Frage, die zu jedem Zyklus erhoben wird, die Schmerzen des Kindes basierend auf der Einschätzung der Eltern. Ergebnisse der in der Studie verwendeten Skala Face, Legs, Activity, Cry, Consolability scale (FLACC) liegen dagegen nicht vor. Der FLACC ist ein Instrument zur Erfassung der Schmerzintensität bei kleinen Kindern anhand des Verhaltens in den 5 Kategorien Mimik, Beinbewegungen, Aktivität, Weinen und Beruhigung. Der FLACC erfasst damit im Gegensatz zum GIS-pNF bzw. GIC-pNF, die nur aus 1 Frage bestehen, detaillierter und auch häufiger (täglich in den 7 Tagen vor jeder Visite) basierend auf der Einschätzung der Eltern die Schmerzen der Kinder. Ungeachtet der Prüfung der Validität des Instruments liegen somit unvollständige Ergebnisse in den nachgereichten Daten für die gemäß vorliegendem Anwendungsgebiet relevante Altersgruppe der 1- bis < 3-Jährigen vor.

Im vorliegenden Addendum wird die Schwere des Schmerzes erhoben mittels GIS-pNF zu Studienbeginn und zu Zyklus 25 dargestellt. Die mittels GIC-pNF erhobene Veränderung von Schmerzen erfasst lediglich die Veränderung zur vorherigen Visite. Da für diese Skala keine Daten im Vergleich zu Studienbeginn vorliegen, sind die Ergebnisse unabhängig des Fehlens einer Vergleichsgruppe nicht aussagekräftig. Eine Darstellung erfolgt deshalb nicht.

Ergebnisse

Nachfolgend werden die Ergebnisse zum Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion (Tabelle 2 und Abbildung 1) gemäß Auftrag des G-BA dargestellt und als Interpretationshilfe eingeordnet. Daran anschließend werden die Ergebnisse zu weiteren Endpunkten der Endpunktkategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Tabelle 3) sowie den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen (Tabelle 4) dargestellt.

Volumenänderung der Zielläsion

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität, Volumenänderung der Zielläsion) – 1-armige Studie SPRINKLE, Teilpopulation der 1- bis < 3-Jährigen

Studie Endpunktkategorie Endpunkt Operationalisierung Zeitpunkt	Selumetinib		
	N	Volumen zu Studienbeginn in ml MW (SD) Median [Q1, Q3]	Prozentuale Volumenänderung ^a MW (SD) Median [Q1, Q3]
SPRINKLE			
Morbidität			
Volumenänderung der Zielläsion ^b			
Prozentuale Änderung im Vergleich zu Studienbeginn			
zum Zeitpunkt der besten erreichten Änderung ^c	13	37,84 (40,27) 13,73 [10,04; 65,91]	–9,61 (20,86) –5,44 [–53,6; 33,5]
zu Zyklus 25	13	37,84 (40,27) 13,73 [10,04; 65,91]	15,20 (47,20) –1,93 [–19,38; 34,66]
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Reduktion um ≥ 20 % ^d im Vergleich zu Studienbeginn	13	4 (30,8)	
a. Ein negativer Wert bezeichnet eine Reduktion, ein positiver Wert eine Erhöhung des Volumens.			
b. Beurteilung durch eine unabhängige zentrale Begutachtung („Independent Centralized Review“); die Zielläsion war definiert als das klinisch relevanteste, für eine volumetrische MRT-Analyse geeignete plexiforme Neurofibrom. Die Bewertung erfolgte gemäß den Kriterien der Arbeitsgruppe REiNS.			
c. Die beste erreichte Änderung ist die maximale Volumenreduktion im Vergleich zu Studienbeginn oder die minimale Volumenerhöhung, falls keine Volumenreduktion stattfand.			
d. zu jeglichem Zeitpunkt bis Zyklus 25			
MRT: Magnetresonanztomografie; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; REiNS: Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis; SD: Standardabweichung			

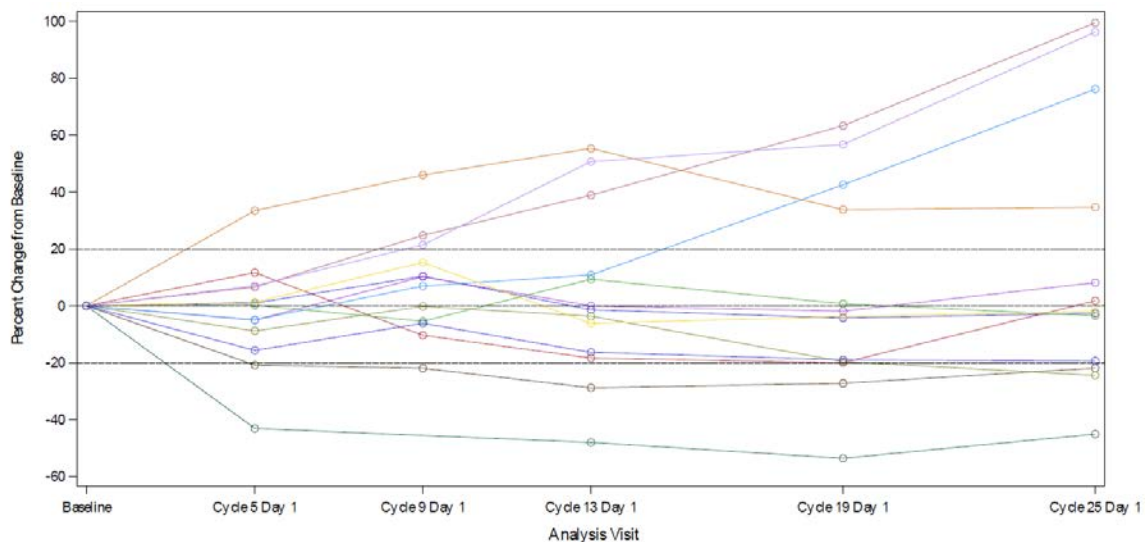


Abbildung 1: Prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Studienbeginn im Studienverlauf für die einzelnen Patientinnen und Patienten – 1-armige Studie SPRINKLE, Teilpopulation der 1- bis < 3-Jährigen

Einordnung der Ergebnisse zur Volumenänderung der Zielläsion

Der Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion in der gemäß Studienunterlagen benannten Operationalisierung „beste erreichte prozentuale Volumenänderung“ – vom pU in der Stellungnahme als „beste erreichte prozentuale Volumenreduktion“ bezeichnet - ist wie folgt operationalisiert: die beste erreichte prozentuale Volumenänderung wurde definiert als i) die maximale prozentuale Volumenreduktion im Vergleich zu Studienbeginn oder ii) die minimale prozentuale Volumenerhöhung im Vergleich zu Studienbeginn, falls zu keinem Zeitpunkt eine Volumenreduktion im Vergleich zu Studienbeginn stattfand. Durch diese Operationalisierung gehen sowohl Volumenreduktionen als auch Volumenerhöhungen in die Auswertung ein.

In der Teilpopulation der 1- bis < 3-Jährigen konnte bei 3 (23,1 %) Patientinnen und Patienten bis Zyklus 25 zu keinem Zeitpunkt eine Volumenreduktion im Vergleich zu Studienbeginn beobachtet werden (siehe Abbildung 1). Dies steht im Gegensatz zur Aussage des pU in seiner Stellungnahme, wonach mit Verweis auf den Studienbericht [7] bei allen Patientinnen und Patienten im Verlauf der Studie eine Volumenreduktion erzielt worden sei [2]. Sowohl im Studienbericht [7] als auch im Anhang zur Stellungnahme [8] finden sich zwar entsprechende Ergebnisse, wonach 100 % der Patientinnen und Patienten eine Reduktion („any reduction“) hatten. Vor dem Hintergrund der in Abbildung 1 dargestellten Daten, wonach 3 Patientinnen und Patienten nie eine Volumenreduktion im Vergleich zu Studienbeginn hatten, sind diese Angaben jedoch nicht nachvollziehbar. Zum Behandlungsende zu Zyklus 25 wurde bei 6 (46,2 %) Patientinnen und Patienten ein größeres Volumen und bei 7 (53,8 %) Patientinnen und Patienten ein geringeres Volumen im Vergleich zu Studienbeginn festgestellt (siehe Abbildung 1). Insofern ist es in der vorliegenden Situation irreführend, von einer besten

erreichten prozentuale Volumenreduktion zu sprechen. Dies zeigt sich auch bei Betrachtung der besten erreichten mittleren bzw. medianen prozentualen Volumenänderung. Zwar zeigt sich zum Zeitpunkt der besten erreichten Änderung – also jeweils zu patientenindividuell unterschiedlichen Zeitpunkten im Studienverlauf – eine mittlere bzw. mediane beste erreichte prozentuale Volumenänderung von –9,61 bzw. –5,44 (d. h. eine mittlere bzw. mediane Reduktion um ca. 10 % bzw. 5 %) (siehe Tabelle 2). Betrachtet man jedoch für alle Patientinnen und Patienten das Behandlungsende zu Zyklus 25, so liegt die prozentuale Volumenänderung im Mittelwert bei 15,20 (d. h. eine mittlere Erhöhung um ca. 15 %) bzw. im Median bei –1,93 (d. h. eine mediane Reduktion um ca. 2 %).

Insgesamt zeigt sich in der Teilpopulation der 1- bis < 3-Jährigen somit ein sehr heterogenes Bild der Tumolvolumenänderung mit Änderungen in beide Richtungen.

Weitere Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 3: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – 1-armige Studie SPRINKLE, Teilpopulation der 1- bis < 3-Jährigen

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Selumetinib		
	N	Anzahl Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn n (%)	Anzahl Patientinnen und Patienten zu Zyklus 25 n (%)
SPRINKLE			
Morbidität			
Schmerz (GIS-pNF ^a)			
keine Schmerzen	13	9 (69,2)	13 (100)
mild	13	2 (15,4)	0 (0)
moderat	13	2 (15,4)	0 (0)
schwer	13	0 (0)	0 (0)
	N	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Zyklus 25 LS MW^b (SE)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
PedsQL (elternberichtet) ^c			
Gesamtscore	13	82,64 (14,71)	5,19 (3,48)
a. Elternberichtete Skala zur Schwere der durch das plexiforme Neurofibrom bedingten Schmerzen in den letzten 7 Tagen (0: „keine, 1: „mild“, 2: „moderat“, 3: „schwer“). b. Analyse mittels eines gemischten Modells für Messwiederholungen (MMRM). c. PedsQL Infant Scale (Alter 13 bis 24 Monate) und PedsQL Generic Core Scale (Alter 2 bis 4 Jahre), jeweils Akutversion mit Recall 7 Tage; höhere (zunehmende) Werte bedeuten eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität (Skalenspannweite 0 bis 100). GIS-pNF: Global Impression of Severity for Plexiform Neurofibroma-related Pain; LS: Least Squares; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler			

Mortalität und Nebenwirkungen

Tabelle 4: Ergebnisse (Mortalität, Nebenwirkungen) – 1-armige Studie SPRINKLE, Teilpopulation der 1- bis < 3-Jährigen

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
SPRINKLE		
Mortalität		
Gesamtmortalität	13	0 (0)
Nebenwirkungen		
UEs (ergänzend dargestellt)	13	13 (100)
SUEs	13	3 (23,1)
schwere UEs ^a	13	6 (46,2)
Abbruch wegen UEs	13	0 (0)
a. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis		

3 Literatur

1. 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: 01.07.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-09>.
2. Alexion Pharma Germany. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2239: Selumetinib (plexiforme Neurofibrome bei Neurofibromatose Typ 1, 1 bis < 3 Jahre); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1311/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Alexion Pharma Germany. Selumetinib (Koselugo); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2026 [Zugriff: 01.07.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1311/#dossier>.
4. Hernaiz Driever P, Kordes UR, Brecht IB et al. Pharmacokinetics and Safety of Selumetinib Granule Formulation in Children With Symptomatic, Inoperable Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas (SPRINKLE; phase I/II). J Clin Oncol 2026; 44(10): 849-860. <https://doi.org/10.1200/JCO-25-01447>.
5. 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>.
6. Astra Zeneca. Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE); study D1346C00004; Clinical Study Report (Primary Analysis) (Datenschnitt: 08.04.2024) [unveröffentlicht]. 2024.
7. Astra Zeneca. Phase I/II, Single-Arm, Open-label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety/Tolerability and Efficacy of the Selumetinib Granule Formulation in Children Aged ≥ 1 to < 7 Years with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Related Symptomatic, Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) (SPRINKLE); study D1346C00004; Addendum 1 Clinical Study Report (DCO2 Analysis) (Datenschnitt: 16.12.2025) [unveröffentlicht]. 2026.
8. Alexion Pharma Germany. Anhang zur Stellungnahme - Studie SPRINKLE: 2. Datenschnitt vom 16.12.2025; study D1346C00004; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2026.
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. Dombi E, Ardern-Holmes SL, Babovic-Vuksanovic D et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology* 2013; 81(21 Suppl 1): S33-40. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435744.57038.af>.
12. 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>.