

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Selumetinib (Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1))

Vom 3. Februar 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 3. Februar 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Februar 2022 (BAnz AT 24.03.2022 B1), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Selumetinib wie folgt ergänzt:

Beschluss wurde durch Nutzenbewertungsverfahren geändert.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage XII beachten.

Selumetinib

Beschluss vom: 3. Februar 2022
In Kraft getreten am: 3. Februar 2022
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 17. Juni 2021):

Die Koselugo-Monotherapie ist bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 3. Februar 2022):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Selumetinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Selumetinib:

Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine Daten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vor.
Morbidität	↑	Es liegen keine Daten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vor. Vorteil im Endpunkt „Veränderung des Tumorvolumens“.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine Daten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine Daten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie SPRINT: laufende, offene, einarmige Phase I/II-Studie

Herangezogene Datenschnitte:

Datenschnitt 1: 29. Juni 2018 (Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen)

Datenschnitt 2: 29. März 2019 (Gesamtüberleben)

Mortalität

Es traten keine Todesfälle in der Studie auf.

Morbidität

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Objektive Ansprechrate (ergänzend dargestellt)^a		
NCI POB	50	33 (66) ^b [51,2; 78,8] ^c
ICR	50	22 (44) ^b [30,0; 58,7] ^c

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 15. November 2021) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^d n (%)
Progressionsfreies Überleben (PFS) (ergänzend dargestellt)^e		
NCI POB	50	n.b. [n.b.; n.b.] 3 (6)
ICR	50	n.b. [n.b.; n.b.] 11 (22,0)

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Mittelwert ± Standardabweichung Median Min – Max
Veränderung des Tumorumfanges (beste erreichte prozentuale Volumenreduktion)^f		
Baseline	50	837,11 ± 925,011 487,50 5,6 – 3820,0
NCI POB	48	-25,28 ± 12,330 -27,85 -54,5 – 2,2
ICR	48	-23,41 ± 13,348 -22,05 -53,7 – 9,5

Endpunkt	Selumetinib							
	Vor Zyklus 3		Vor Zyklus 5		Vor Zyklus 9		Vor Zyklus 13	
	N	n (%) ^g	N	n (%) ^g	N	n (%) ^g	N	n (%) ^g
Globalbeurteilung der klinischen Veränderung mittels GIC, Alter 8 - 18 Jahre								
Tumorschmerz Verbesserung ^h Verschlechterung ⁱ	26	12 (46,2) k. A.	30	14 (46,7) k. A.	30	16 (53,3) k. A.	29	15 (51,7) k. A.
Gesamtschmerz Verbesserung ^h Verschlechterung ⁱ	30	9 (30,0) k. A.	30	12 (40,0) k. A.	30	10 (33,3) k. A.	29	12 (41,4) k. A.
Tumor-assoziierte Morbidität Verbesserung ^h Verschlechterung ⁱ	23	┘ ┘	29	14 (48,3) k. A.	30	13 (43,3) k. A.	29	17 (58,6) k. A.

Endpunkt	Selumetinib							
	Vor Zyklus 3		Vor Zyklus 5		Vor Zyklus 9		Vor Zyklus 13	
	N	n (%) ^g	N	n (%) ^g	N	n (%) ^g	N	n (%) ^g
Globalbeurteilung der klinischen Veränderung mittels GIC, Alter 3 - 7 Jahre^k								
Tumorschmerz Verbesserung ^h Verschlechterung ⁱ	12	1 (8,3) k. A.	13	4 (30,8) k. A.	14	5 (35,7) k. A.	13	6 (46,2) k. A.
Gesamtschmerz Verbesserung ^h Verschlechterung ⁱ	14	2 (14,3) k. A.	13	4 (30,8) k. A.	14	4 (28,6) k. A.	13	5 (38,5) k. A.
Tumor-assoziierte Morbidität Verbesserung ^h Verschlechterung ⁱ	11	2 (18,2) k. A.	13	3 (23,1) k. A.	14	9 (64,3) k. A.	13	9 (69,2) k. A.

Endpunkt	Selumetinib	
	N	n (% [95 %-KI]) ^l
Schlimmster Schmerz Patienten-bestimmtes PN (NRS-11)^m		
Baseline MW (SD) Median (min, max)	33	3,4 (3,2) 3,0 (0,0; 10,0)
Vor Zyklus 3 Verbesserung um ≥ 2 Punkte ⁿ Verschlechterung um ≥ 2 Punkte ^o	31	13 (41,9 [24,5; 60,9]) 1 (3,2 [0,1; 16,7])
Vor Zyklus 5 Verbesserung um ≥ 2 Punkte ⁿ Verschlechterung um ≥ 2 Punkte ^o	31	20 (64,5 [45,4; 80,8]) 2 (6,5 [0,8; 21,4])
Vor Zyklus 9 Verbesserung um ≥ 2 Punkte ⁿ Verschlechterung um ≥ 2 Punkte ^o	31	18 (58,1 [39,1; 75,5]) 0 (0 [0; 11,2])
Vor Zyklus 13 Verbesserung um ≥ 2 Punkte ⁿ Verschlechterung um ≥ 2 Punkte ^o	29	17 (58,6 [38,9; 76,5]) 0 (0 [0; 11,9])

Endpunkt	N	Selumetinib		
		Zeit [Sekunden] Median (min; max)	Z-Score für Zeit ^P Median (min; max)	fallengelassene Pegs Median (min; max)
Grooved PEGboard Test (ergänzend dargestellt)				
alle Teilnehmenden - dominante Hand				
Baseline	25	86,1 (41,0; 164,7)	1,1 (-1,0; 12,4)	1 (0; 6)
Veränderung zu Baseline				
Vor Zyklus 5	24	1,9 (-96,7; 63,0)	0,06 (-10,7; 4,3)	0 (-4; 11)
Vor Zyklus 9	23	-10,1 (-117,0; 350,4)	-0,54 (-13,0; 33,7)	0 (-4; 11)
Vor Zyklus 13	22	-2,46 (-61,3; 202,4)	-0,35 (-12,2; 19,5)	0 (-3; 6)
alle Teilnehmenden - nicht-dominante Hand, N=25				
Baseline	24	100,1 (46,0; 505,9)	2,2 (-0,9; 39,2)	1 (0; 18)
Veränderung zu Baseline				
Vor Zyklus 5	23	-7,0 (-217,6; 152,4)	-0,35 (-18,6; 4,5)	-1 (-16; 1)
Vor Zyklus 9	23	-13,2 (-178,4; 92,2)	-1,19 (-9,4; 5,7)	0 (-17; 4)
Vor Zyklus 13	21	-11,7 (-121,9; 134,8)	-0,62 (-11,0; 10,1)	0 (-16; 5)
Teilnehmende mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand; N=17				
Baseline	16	88,8 (41,0; 505,9)	1,46 (-0,9; 39,2)	1,5 (0; 18)
Veränderung zu Baseline				
Vor Zyklus 5	16	-6,3 (-205,9; 152,4)	-0,38 (-18,6; 4,5)	-0,5 (-16; 7)
Vor Zyklus 9	15	-1,0 (-102,0; 63,1)	-0,54 (-3,7; 5,7)	-1 (-17; 3)
Vor Zyklus 13	15	-2,7 (-121,9; 70,4)	-0,50 (-11,0; 0,6)	-1 (-16; 2)
Teilnehmende mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand; N=17				
Baseline	17	92,5 (41,0; 300,0)	1,78 (-1,0; 12,4)	1 (0; 8)
Veränderung zu Baseline				
Vor Zyklus 5	17	-0,01 (-217,6; 63,0)	-0,10 (-10,9; 4,3)	0 (-7; 3)
Vor Zyklus 9	17	-22,8 (-178,4; 350,4)	-1,23 (-13,0; 33,7)	0 (-7; 11)
Vor Zyklus 13	16	-3,6 (-111,0; 202,4)	-0,47 (-12,2; 19,5)	0 (-3; 6)

Endpunkt	N	Selumetinib		
		Zeit [Sekunden] Median (min; max)	Z-Score für Zeit ^P Median (min; max)	fallengelassene Pegs Median (min, max)
Teilnehmende mit bilateraler PN – dominante Hand; N=8				
Baseline	8	88,9 (51,0; 137,0)	1,93 (-0,1; 6,8)	0 (0; 1)
Veränderung zu Baseline				
Vor Zyklus 5	7	-14,0 (-36,0; 3,0)	-0,57 (-3,5; 0,3)	0 (-1; 1)
Vor Zyklus 9	7	-12,0 (-33,8; 84,0)	-0,55 (-3,3; 3,4)	0 (-1; 1)
Vor Zyklus 13	6	-18,6 (-43,1; 84,0)	-1,28 (-4,1; 11,3)	0 (-1; 0)
Teilnehmende mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand; N=8				
Baseline	8	94,2 (46,0; 209,8)	2,14 (-0,2; 6,2)	0 (0; 4)
Veränderung zu Baseline				
Vor Zyklus 5	7	-2,0 (-55,7; 26,0)	-0,18 (-2,2; 1,2)	0 (-2; 1)
Vor Zyklus 9	7	4,9 (-98,9; 92,2)	0,44 (-3,2; 4,2)	0 (-1; 3)
Vor Zyklus 13	6	5,67 (-12,9; 134,8)	0,92 (-1,2; 10,1)	1 (-1; 5)

Endpunkt	PROMIS patientenberichtet Mobilität ^q N=24		PROMIS patientenberichtet Obere Extremitäten ^q N=24	
	N	LSM [95 %-KI], p-Wert	N	LSM [95 %-KI], p-Wert
PROMIS				
Baseline MW (SD)	23	46,57 (6,54)	22	45,95 (12,91)
Veränderung zu Baseline				
Vor Zyklus 3	21	0,69 [-2,44; 3,82], 0,65	21	0,34 [-2,64; 3,32], 0,81
Vor Zyklus 5	22	1,83 [-0,69; 4,35], 0,15	21	-0,09 [-2,10; 1,92], 0,93
Vor Zyklus 9	22	1,01 [-2,06; 4,08], 0,50	21	-1,40 [-4,82; 2,03], 0,40
Vor Zyklus 13	20	1,75 [-0,70; 4,19], 0,15	19	1,76 [-0,88; 4,39], 0,18

Endpunkt	von PN-betroffenes Auge HOTV (logMAR) N=10		von PN-nicht-betroffenes Auge HOTV (logMAR) N=10	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^r	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^r
Sehschärfe				
Baseline MW (SD) [logMAR]	5	0,54 (0,38)	7	0,01 (0,11)
Vor Zyklus 13 Verbesserung um $\geq 0,2$ logMAR Verschlechterung um $\geq 0,2$ logMAR	4	0 (0) 2 (50)	6	0 (0) 1 (16,7)
Vor Zyklus 25 Verbesserung um $\geq 0,2$ logMAR Verschlechterung um $\geq 0,2$ logMAR	4	0 (0) 1 (25)	6	0 (0) 1 (16,7)

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
Exophthalmusst (ergänzend dargestellt)^u		
Rechtes Auge	7	1(14,3) [0,4; 57,9]
Linkes Auge	7	2 (28,6) [3,7; 71,0]
von PN beeinträchtigte Seite	7	2 (28,6) [3,7; 71,0]
nicht von PN beeinträchtigte Seite	7	1(14,3) [0,4; 57,9]

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Symptomcheckliste		
Müdigkeit/Fatigue Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	17 (38,6) 13 (29,5)

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Schlafprobleme Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	17 (38,6) 6 (13,6)
Verringerter Appetit Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	10 (22,7) 6 (13,6)
Erhöhter Appetit Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	10 (22,7) 10 (22,7)
Kopfschmerzen Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	16 (36,4) 6 (13,6)
Sehstörungen Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	5 (11,4) 1 (2,3)
Vermindertes Hörvermögen Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	3 (6,8) 4 (9,1)
Wunde Stellen im Mund Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	5 (11,4) 6 (13,6)
Schwierigkeiten beim Schlucken Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	5 (11,4) 1 (2,3)
Würgen Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	6 (13,6) 0
Schnarchen Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	15 (34,1) 3 (6,8)
Häufiges Aufwachen in der Nacht Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	17 (38,6) 7 (15,9)
Husten Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	17 (38,6) 8 (18,2)
Giemen Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	5 (11,4) 1 (2,3)

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Schwierigkeiten beim Atmen Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	3 (6,8) 1 (2,3)
Schmerzen in der Brust Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	1 (2,3) 3 (6,8)
Herzklopfen/-flattern Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	3 (6,8) 2 (4,5)
Kurzatmigkeit bei Belastung Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	9 (20,5) 3 (6,8)
Kurzatmigkeit in Ruhe Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	2 (4,5) 0
Anschwellen der Füße/Hände Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	0 6 (13,6)
Unterleibsschmerzen Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	10 (22,7) 10 (22,7)
Sodbrennen Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	2 (4,5) 2 (4,5)
Übelkeit Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	8 (18,2) 10 (22,7)
Erbrechen Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	3 (6,8) 5 (11,4)
Diarrhö Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	5 (11,4) 10 (22,7)
Verstopfungen Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	5 (11,4) 6 (13,6)
Stuhlinkontinenz Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13	44	4 (9,1)

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13		3 (6,8)
Schmerzen beim Urinieren Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	4 (9,1) 3 (6,8)
Erhöhte Harnfrequenz / Erhöhter Harndrang Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	6 (13,6) 2 (4,5)
Schwierigkeiten beim Beginn des Urinierens Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	3 (6,8) 2 (4,5)
Harninkontinenz Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	6 (13,6) 2 (4,5)
Schwäche Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	15 (34,1) 2 (4,5)
Muskelschmerzen Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	16 (36,4) 4 (9,1)
Schwindel Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	4 (9,1) 5 (11,4)
Taubheitsgefühl Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	3 (6,8) 0
Kribbeln Verbesserung ^v zur Visite vor Zyklus 13 Verschlechterung ^w zur Visite vor Zyklus 13	44	6 (13,6) 0

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Effektschätzer
Veränderungen des PedsQL-Gesamtwerts^x, Alter 8 - 18 Jahre		
Baseline		
MW (SD)	33	73,9 (20,7)
Median (min, max)		81,8 (13,0; 96,7)
Veränderung zu Baseline		LSM [95 %-KI], p-Wert ^y
Vor Zyklus 3	31	6,55 [2,81; 10,28], 0,001
Vor Zyklus 5	31	4,68 [0,34; 9,02], 0,04
Vor Zyklus 9	31	5,29 [0,74; 9,84], 0,02
Vor Zyklus 13	29	6,68 [1,34; 12,03], 0,02
Veränderungen des PedsQL-Gesamtwerts, Alter 3 - 7 Jahre^z		
Baseline		
MW (SD)	k. A.	k. A.
Median (min, max)		
Veränderung zu Baseline		LSM [95 %-KI], p-Wert ^y
Vor Zyklus 3	16	5 (31,3 [11,0; 58,7]), k. A.
Vor Zyklus 5	15	4 (26,7 [7,8; 55,1]), k. A.
Vor Zyklus 9	16	7 (43,8 [19,8; 70,1]), k. A.
Vor Zyklus 13	15	8 (53,3 [26,6; 78,7]), k. A.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)		
	50	48 (98)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
	50	12 (24)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)		
	50	31 (62)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^{a1}		
	50	6 (12)

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
SUE mit Inzidenz ≥ 5 %		
Infektionen und Infestationen	50	6 (12)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	50	3 (6)
UE CTCAE-Grad 3 oder höher mit Inzidenz ≥ 5 %		
SOC		
PT		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	50	12 (24)
Diarrhö	50	8 (16)
Erbrechen	50	3 (6)
Untersuchungen	50	10 (20)
Gewicht erhöht	50	3 (6)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	50	3 (6)
Infektionen und Infestationen	50	9 (18)
Paronchie	50	3 (6)
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	50	5 (10)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	50	4 (8)
Hypoxie	50	4 (8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	50	4 (8)
Pyrexie	50	4 (8)
Erkrankungen des Nervensystems	50	3 (6)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	50	3 (6)

Endpoint	Selumetinib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)		
Preferred Terms mit Inzidenz \geq 5 %		
Muskelbezogene Effekte	50	43 (86)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	50	38 (76)
Kreatinin erhöht	50	14 (28)
Hypokalziämie	50	12 (24)
Muskuloskelettale Schmerzen	50	3 (6)
Ausschlag, nicht akneiform	50	35 (70)
Pruritus	50	23 (46)
Ausschlag	50	3 (6)
Ausschlag makulo-papulös	50	18 (36)
Ausschlag, akneiform	50	25 (50)
Dermatitis akneiform	50	25 (50)
Effekte der Entzündung der oralen Mundschleimhaut	50	25 (50)
Stomatitis	50	25 (50)
Erkrankungen des Nagels	50	23 (46)
Paronchie	50	23 (46)
Effekte der Leukopenie	50	22 (44)
Lymphozytenzahl vermindert	50	10 (20)
Neutrophilenzahl vermindert	50	16 (32)
Leukozytenzahl vermindert	50	10 (20)
Effekte der Erythropenie	50	21 (42)
Anämie	50	21 (42)
Effekte der Herzinsuffizienz	50	18 (36)
Ejektionsfraktion erniedrigt	50	11 (22)
Ödem peripher	50	6 (12)
Netzhaut betreffende Effekte	50	8 (16)
Verschwommenes Sehen	50	4 (8)

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Effekte der Thrombozytopenie	50	6 (12)
Thrombozytenzahl vermindert	50	6 (12)

- ^a Daten aus dem Dossier zu Selumetinib Modul 4A.
^b Prozentangaben beziehen sich auf das FAS.
^c Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.
^d Progression gemäß REINS-Kriterien.
^e Daten aus dem Dossier zu Selumetinib Modul 4A.
^f Daten aus dem Dossier zu Selumetinib Modul 4A.
^g Prozentualer Anteil bezogen auf alle Personen, die geantwortet haben.
^h Antwortkategorien „sehr viel besser“ oder „viel besser“.
ⁱ Für Verschlechterungen wurde keine über die Antwortkategorien aggregierte Analyse vorgelegt.
^j Keine Darstellung, da Rücklaufquote unter 70 %.
^k Daten aus dem Amendment des G-BA.
^l Prozentualer Anteil bezogen auf alle Personen, die geantwortet haben; Konfidenzintervalle wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.
^m Skalenspannweite von 0 „keine Schmerzen“ bis 10 für „schlimmste vorstellbare Schmerzen“.
ⁿ Zu Baseline wiesen 11 Studienteilnehmende (33,3 %) einen Wert < 2 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verbessern.
^o Zu Baseline wiesen 4 Studienteilnehmende (12,1 %) einen Wert > 8 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verschlechtern.
^p Alters- (und geschlechts-)standardisierter Z-Score.
^q Dargestellt sind T-Scores basierend auf der US-Allgemeinbevölkerung mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10. Höhere Werte entsprechen einer besseren körperlichen Funktion.
^r Prozentualer Anteil bezogen auf Patientinnen und Patienten ohne fehlende Daten zur jeweiligen Studienvsiste.
^s Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle; Responder ab n/N* (%) [95 %-KI]
^t Verbesserung um 2 mm.
^u Daten aus dem Dossier zu Selumetinib Modul 4A.
^v Verbesserung um mindestens eine Antwortkategorie.
^w Verschlechterung um mindestens eine Antwortkategorie.
^x Höhere Werte repräsentieren eine höhere Lebensqualität.
^y LSM, KI und p-Wert adjustiert für Studienvsiste, Baseline-Wert, Alter, Anzahl an Morbiditäten zu Baseline und Baseline x Studienvsiste-Interaktion mittels MMRM.
^z Daten aus dem Amendment des G-BA.
^{a1} Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der Entscheidung des ärztlichen Prüfpersonals, je nachdem, was früher auftrat.

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); GIC = Global Impression of Change; ICR = Independent Centralized Review; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; logMAR = Logarithm of the Minimum Angle of Resolution; LSM = Least Square Mean; MW = Mittelwert; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n.b. = nicht berechenbar; NCI POB = Pediatric Oncology Branch des National Cancer Institute; PedsQL = Pediatric Quality of Life Inventory; PN = plexiformes Neurofibrom; PROMIS = Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; SD = Standardabweichung

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

ca. 510 bis 740 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Koselugo (Wirkstoff: Selumetinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 23. Dezember 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Selumetinib soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit NF1-bedingten Tumoren erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie oder pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selumetinib	114 913,50 € – 343 721,23 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2022)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 3. Februar 2022 in Kraft.
2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2023 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 3. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde durch Nutzenbewertungsverfahren geändert.
Bitte geltende Fassung der Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII beachten.