

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf:  
Neurofibromatose ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1))

Vom 21. Dezember 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selumetinib (Koselugo) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	11
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>13</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>13</b>
<b>2.5</b>	<b>Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können</b> .....	<b>15</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>18</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>18</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Selumetinib (Koselugo) am 13. August 2021 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 3. Februar 2022 wurde eine Befristung bis zum 1. Juli 2023 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nummer 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Koselugo am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juni 2023 fristgerecht das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht (§ 4 Absatz 3 Nummer 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO).

Selumetinib zur Behandlung der Neurofibromatose ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Oktober 2023 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G23-14) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Selumetinib nicht abgestellt.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selumetinib (Koselugo) gemäß Fachinformation**

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 21. Dezember 2023):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selumetinib wie folgt bewertet:

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

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

Begründung:

Für die erneute Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen nach Fristablauf hat der pharmazeutische Unternehmer für Selumetinib die Ergebnisse der Studien SPRINT, D1346C00013 und D1346C00011 vorgelegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Studien D1346C00013 und D1346C00011 aufgrund der im Vergleich zur SPRINT-Studie kürzeren Beobachtungsdauer, der geringen Anzahl an Studienteilnehmenden und der Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht herangezogen.

Die Studie SPRINT ist eine noch laufende, multizentrische, offene, einarmige Phase-I/II-Studie. Die Studie wird seit August 2011 in 4 Studienzentren in den USA durchgeführt.

Für die Phase II wurden Studienteilnehmer mit einem Neurofibromatose Typ 1 mit mindestens einem inoperablem PN in eines von zwei Strata aufgenommen, basierend darauf, ob zum Zeitpunkt ihres Studieneinschlusses bereits eine PN-bezogene Morbidität vorlag (Stratum 1) oder keine signifikante klinische Morbidität jedoch das Potential für eine solche bestand (Stratum 2). Als PN-bezogene Morbidität galten durch PN hervorgerufene Schmerzen, Entstellung oder Funktionseinschränkungen wie Sehverlust, Störung der Gesichtsmotorik, Hörverlust, Probleme beim Schlucken, Sprachbehinderung, Blockierung der Atemwege, Beeinträchtigung der Atmung, Störung der Blasenfunktion, Störung der Darmfunktion, Muskelschwäche, Einschränkung des Bewegungsumfanges oder sensorische Störungen.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das Stratum 1 der Phase II herangezogen. Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten für die Phase II begann im August 2015. Das Stratum 2 der Phase II umfasst asymptomatische Personen, welche nicht vom Anwendungsgebiet von Selumetinib umfasst sind. Insgesamt wurden 50 Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche in die Phase II für das Stratum 1 eingeschlossen.

In die Studie SPRINT wurden nur Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren eingeschlossen. Daten für Erwachsene legt der pharmazeutische Unternehmer nicht vor. Nach Angaben der Fachinformation liegen nur begrenzte Daten bei Patientinnen und Patienten vor, die älter als 18 Jahren sind, daher sollte die Fortsetzung der Behandlung im Erwachsenenalter auf der

Grundlage des Nutzens und der Risiken für den einzelnen Patienten nach ärztlicher Einschätzung erfolgen.

In der Studie SPRINT wurde das klinisch relevanteste, inoperable PN, welches mittels volumetrischer 3D-MRT-Messung erfasst werden konnte, als Ziel-PN definiert. Primärer Studienendpunkt der Phase II ist die objektive Ansprechrate (ORR). Zudem wurden Daten zur Mortalität, Morbidität, zur Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse des Datenschnittes vom 31. März 2021 vor, der von der European Medicines Agency (EMA) im Zusammenhang mit der bedingten Zulassung von Selumetinib beauftragt wurde. Weitere Datenschnitte wurden am 29. Juni 2018 (primäre Interimsanalyse) und am 29. März 2019 durchgeführt.

Die Vorlage der Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten auf Basis des Datenschnittes zum 31. März 2021 aus der Studie SPRINT war Bestandteil der Befristungsaufgaben, die im vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren für den Wirkstoff Selumetinib mit Beschluss vom 2. Februar 2022 beauftragt wurden.

#### Zu den Ergebnissen der Studie SPRINT:

##### Mortalität

In der Phase II der Studie SPRINT wurden bis zum Datenschnitt vom 31. März 2021 keine Todesfälle beobachtet. Es kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

##### Morbidität

###### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

In der Studie SPRINT wurde das PFS als ein sekundärer Endpunkt erhoben. Das PFS war definiert als die Zeit vom 1. Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Bewertung, in der eine Progression festgestellt wurde oder bis zum Tod durch jegliche Ursache, unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten die Studientherapie abbrachen oder eine andere PN-Behandlung (nach Absetzen der Studienbehandlung) vor der Progression erhielten. Die Progression war definiert als eine mindestens 20%ige Zunahme des Volumens der Zielläsion gemäß REiNS-Kriterien, gemessen anhand volumetrischer MRT-Aufnahmen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie SPRINT zum Endpunkt PFS keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.

### *Veränderung des Tumorumens*

Der Endpunkt Veränderung des Tumorumens wurde als sekundärer Endpunkt in der Studie SPRINT erhoben. Der Endpunkt war operationalisiert als Volumenänderung des als Zielläsion definierten PN, gemessen mittels volumetrischen 3D-MRT.

Der Endpunkt „Veränderung des Tumorumens“ wird als patientenrelevanter Endpunkt erachtet, da in der vorliegenden Indikation ein Sonderfall vorliegt. Aufgrund der teilweise äußeren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich z.T. in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren, aber auch durch Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumore gekennzeichnet sein können, wird dieser Endpunkt als patientenrelevanter Endpunkt erachtet, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass die Tumorumgröße relevant reduziert wird.

In der SPRINT-Studie konnte eine Reduktion der Zielläsion (beste erreichte prozentuale Volumenreduktion) von -27 % gezeigt werden. Bei 96 % der Patientinnen und Patienten wurde eine Volumenreduktion beobachtet. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe besteht zunächst grundsätzlich die Frage, inwieweit es sich um einen Effekt der Behandlung handelt. Laut den klinischen Experten in der mündlichen Anhörung kann bei dem vorliegenden Krankheitsbild und -stadium jedoch davon ausgegangen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine Spontanremissionen auftreten.

Die folgenden Unsicherheiten sind bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse zu beachten: Erstens wurde im Hinblick auf die Operationalisierung des Endpunkts bei der Mehrheit der Studienteilnehmer nicht erfasst, wie sich die Behandlung mit Selumetinib auf weitere vorhandene plexiforme Neurofibrome auswirkt, die nicht als Zielläsionen eingestuft wurden. Darüber hinaus ist es aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht möglich natürlich auftretende Schwankungen (z. B. aufgrund des Flüssigkeitsgehalts im Tumor durch externe Faktoren) von seit Studieneinschluss beobachteten Veränderungen abzugrenzen.

Eine Volumenreduktion der Tumore in diesem Anwendungsgebiet ist jedoch grundsätzlich als ein Therapieziel zu betrachten. Das Volumen der PN stellt die relevante Ausprägung der Erkrankung dar und ist ursächlich für eine ggf. bestehende Symptomatik mit Funktionseinschränkungen und kann ferner mit Entstellung einhergehen.

Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumens feststellen.

### *Objektive Ansprechrate (ORR)*

Die Objektive Ansprechrate wurde als primärer Endpunkt in der SPRINT Studie erhoben.

Die ORR war definiert als der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten des Stratum 1 der Phase II, die ein bestätigtes vollständiges oder partielles (Verringerung des Volumens der Ziel-PN um 20 % oder mehr) Ansprechen erreichen. Das Ansprechen wird als bestätigt angesehen, wenn es innerhalb von 3 bis 6 Monaten erneut beobachtet wird.

Die Erhebung des Endpunktes Objektive Ansprechrate erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Deswegen wird die Objektive Ansprechrate in der vorliegenden Operationalisierung als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da bereits die Veränderung des Tumorumens als Endpunkt berücksichtigt wurde. Der Endpunkt wird jedoch ergänzend dargestellt.

## *Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik, von körperlichen Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

### *Globalbeurteilung der klinischen Veränderung*

Die Globalbeurteilung der klinischen Veränderung wurde mittels Global Impression of Change (GIC) erfasst, einer 1-Item-Skala zur Bewertung der klinischen Bedeutung von Veränderungen der Schmerzintensität oder anderer Symptome. In der SPRINT-Studie wurde eine angepasste Version des GIC mit 3 Items verwendet. Gemessen wurde die Veränderung der Tumorschmerzen, der Gesamtschmerzen sowie der PN-bedingten Morbidität gegenüber dem Zeitpunkt vor Einnahme der Studienmedikation. Bei Kindern ab 8 Jahren erfolgte eine Selbsteinschätzung, bei Kindern von 5 bis 7 Jahren erfolgte eine Fremdeinschätzung durch die Eltern/Betreuer. Die Erfassung der Globalbeurteilung der klinischen Veränderung mittels GIC wird als geeignet erachtet.

Es werden die entsprechenden Auswertungen für Kinder ab 8 Jahren bis zur Studienvisite vor Zyklus 13 bzw. für Kinder zwischen 5 und 7 Jahren bis zur Studienvisite vor Zyklus 25 einbezogen, da bis zu diesen Erhebungszeitpunkten die jeweiligen Rücklaufquoten über 70 % lagen.

In der Studie SPRINT wurden im zeitlichen Verlauf Verbesserungen gegenüber dem Zeitpunkt vor Therapiebeginn der mittels GIC berichteten Globalbeurteilung der klinischen Veränderung für Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis 18 Jahren beobachtet.

### *Schmerz*

#### *Pain Interference Index (PII)*

Der PII erfasst eine durch Schmerzen hervorgerufene Beeinträchtigung. Das Auftreten von Schmerzen und der Einfluss von Schmerzen auf Alltagsaktivitäten ist patientenrelevant. Die Validität der in der SPRINT-Studie eingesetzten Version des PII ist nicht ausreichend belegt, weshalb er für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde.

#### *Numerical Rating Scale (NRS-11)*

Das Auftreten von Schmerzen und deren Intensität wird als patientenrelevant erachtet. In der SPRINT-Studie beurteilten Kinder ab 8 Jahren die Intensität der auftretenden Schmerzen mittels NRS-11. Bei Kindern unter 8 Jahren wurde der Endpunkt „Schmerz“ nicht erhoben.

Es werden die entsprechenden Auswertungen zur Studienvisite vor Zyklus 13 einbezogen, da bis zu diesem Erhebungszeitpunkt die Rücklaufquote über 70 % lag. Für Patientinnen und Patienten ab 8 Jahren wurden Verbesserungen gegenüber des Ausgangswerts im zeitlichen Verlauf in dem Endpunkt „schlimmster Schmerz“ beobachtet.

### *Sehschärfe*

Die Sehschärfe bzw. der Erhalt der Sehschärfe wird als patientenrelevant bewertet. Die Ermittlung des Fernvisus erfolgte für alle Patientinnen und Patienten der SPRINT-Studie mit orbitalen PN mittels HOTV- oder Teller-Acuity-Sehtesttafeln. Beim HOTV-Test müssen die Buchstaben H, O, T und V in abnehmender Größe erkannt werden. Bei jüngeren Kindern wurde die Sehschärfe mittels Teller-Acuity-Sehtesttafeln gemessen. Dabei muss ein Streifenmuster von einer grauen Oberfläche unterschieden werden.

#### *Teller-Acuity-Sehtesttafeln*

Dieser Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da die Informationen zur Operationalisierung dieses Endpunktes unzureichend sind und die Durchführung sowie Standardisierung des Tests nicht nachvollziehbar sind.

## HOTV-Test

Die Messung der Sehschärfe mittels HOTV wird als valide erachtet und bei der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

In die Analyse zur Sehschärfe konnten insgesamt nur 5 Patientinnen und Patienten für das vom PN-betroffene Auge einbezogen werden. Es zeigen sich für das vom PN-betroffene Auge keine Verbesserungen und eine Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert. Aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe und des kleinen Stichprobenumfangs ist die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse sehr limitiert, daher lassen sich keine Aussagen zum Zusatznutzen für Selumetinib herleiten.

## *Proptosis / Exophthalmus*

Hinsichtlich des Endpunkts Proptosis/Exophthalmus ist unklar, welche Relevanz mögliche mit einer Proptosis einhergehende Entstellungen im Anwendungsgebiet haben. Vor diesem Hintergrund wird dieser Endpunkt nicht für die vorliegende Bewertung herangezogen.

Dessen ungeachtet lässt sich anhand der Daten zu diesem Endpunkt keine Aussage zum Zusatznutzen treffen, da eine Kontrollgruppe fehlt. Der Endpunkt Proptosis / Exophthalmus wird ergänzend dargestellt.

## *Erhebung der Motorfunktion mittels Grooved Pegboard Test*

Der Grooved Pegboard Test wurde bei Kindern ab 5 Jahren mit einem PN in den oberen Extremitäten oder mit bekannter Kompression des zervikalen oder oberen thorakalen Rückenmarks durchgeführt.

Bei diesem Test müssen 25 schlüsselartige Stifte (pegs) in Löcher mit zufällig angeordneten Schlitzern auf der Stecktafel eingesetzt werden. Hierbei wurde die Zeit bis zur Vervollständigung der Stecktafel erhoben.

Die Einschränkung der Motorfunktion und damit einhergehende Beeinträchtigung der manuellen Geschicklichkeit und der Auge-Hand-Koordination wird als relevantes Symptom bei plexiformen Neurofibromen gesehen. Daher wird der Endpunkt als patientenrelevant erachtet.

Es werden die Auswertungen zur Studienvisite vor Zyklus 13 einbezogen, da bis zu diesem Erhebungszeitpunkt die Rücklaufquote über 70 % lag. Hinsichtlich des Grooved Pegboard Test werden leichte bis moderate Verbesserungen im Zeitverlauf festgestellt. Allerdings kann aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht unterschieden werden, ob diese Verbesserungen durch die Behandlung mit Selumetinib oder bspw. durch Übungseffekte bedingt sind. Für Kinder und Jugendliche mit unilateralem PN sind die Verbesserungen für die beeinträchtigte Hand ähnlich stark ausgeprägt wie für die nicht beeinträchtigte Hand, was eher auf einen Einfluss von Übungseffekten hindeutet.

Somit ergeben sich relevante Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, weshalb dieser nicht für eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen wird. Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

## *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS)*

Die Erhebung des PROMIS für körperliche Funktionsfähigkeit erfolgte bei sämtlichen Patientinnen und Patienten mit PN, welche die Motorfunktion beeinträchtigten.

Die Erfassung der körperlichen Funktionsfähigkeit mittels PROMIS wird als geeignet erachtet.

Es werden die Ergebnisse zur Studienvisite vor Zyklus 13 einbezogen, da bis zu diesem Erhebungszeitpunkt die Rücklaufquote über 70 % lag. Für die PROMIS-Skalen „Mobilität“ und



„Obere Extremitäten“ werden zur Studienvsiste vor Zyklus 13 leichte Verbesserungen zur Baseline bei Patientinnen und Patienten im Alter von 8 bis 18 Jahren beobachtet. Für Kinder unter 8 Jahren und Motor-PN-bezogener Morbidität liegen deskriptive Auswertungen vor, die nur eine geringe Änderung des T-Scores im Vergleich zu Baseline andeuten.

#### *Symptomatik mittels Symptomcheckliste*

Mithilfe der Symptomcheckliste wird das Ausmaß von 36 Symptomen innerhalb der letzten 2 Wochen erfragt.

In der Studie SPRINT wurde für die Symptome „Müdigkeit/Fatigue“, Schlafprobleme“, „Verringerter Appetit“, „Schwierigkeiten beim Schlucken“, „Schnarchen“, „Häufiges Aufwachen in der Nacht“, „Husten“, „Schwäche“ und „Muskelschmerzen“ häufiger ( $\geq 10\%$  Unterschied zur Studienvsiste vor Zyklus 25) von einer Verbesserung der Symptome als einer Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert berichtet. Umgekehrt wurde für das Symptom „Übelkeit“ zum Zeitpunkt vor Zyklus 25 eine Verschlechterung des Symptoms als eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert berichtet. Zu früheren Erhebungszeitpunkten wurde für die Symptome „Anschwellen der Füße/Hände“, „Diarrhö“, „Erhöhter Appetit“, „Unterleibsschmerzen“, „Übelkeit“, „Erbrechen“ und „Schwindel“ ebenfalls häufiger von Verschlechterungen als von Verbesserungen berichtet. Symptome, für die häufiger eine Verschlechterung erfasst wird, könnten eher die Verträglichkeit von Selumetinib abbilden als die Morbidität. Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe jedoch derart eingeschränkt, dass sich keine Aussagen zum Zusatznutzen ableiten lassen. Es werden nur die Symptome mit einem  $\geq 10\%$  Unterschied zur Studienvsiste vor Zyklus 25 ergänzend dargestellt.

#### Lebensqualität

##### *Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)*

Die Erfassung der Lebensqualität mittels PedsQL wird als geeignet erachtet.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für Kinder ab 8 Jahren direkt über die Befragung der Kinder erhoben und wird aufgrund der Rücklaufquote auf den Zeitraum bis zur Studienvsiste vor Zyklus 13 beschränkt. Für die Patientenpopulation 5 - 7 Jahre werden die Ergebnisse der elternberichteten Version bis zur Studienvsiste vor Zyklus 25 herangezogen, da danach die Rücklaufquote bei unter 70 % lag.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen die Ergebnisse der Studie SPRINT im Studienverlauf eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert für Patientinnen und Patienten unter 8 Jahren sowie ab 8 Jahren.

##### *Zusammenfassende Beurteilung der zuvor genannten Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik, von körperlichen Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität*

Patientinnen und Patienten mit plexiformen Neurofibromen zeigen hinsichtlich der Symptomatik und der körperlichen Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen patientenindividuelle Unterschiede. Die Erhebung dieser Zielgrößen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien, wie vorliegend in der Studie SPRINT, wird vom G-BA ausdrücklich begrüßt. Vor dem Hintergrund der besonderen Ausprägungen der Erkrankung haben entsprechend geeignete Endpunkte einen hohen Stellenwert in der Nutzenbewertung. Diese Daten könnten unter anderem eine Beurteilung erlauben, wie Veränderungen im Tumolvolumen auch die Symptomatik, körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen.

In der vorliegenden Bewertung lässt sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe allerdings keine valide Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zu den vorliegenden Endpunkten vornehmen. Darüber hinaus liegen bei einzelnen Endpunkten, wie zuvor dargelegt, weitere relevante Unsicherheiten vor. Auf Basis dieser Endpunkte lässt sich somit keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt*

Bei nahezu allen Kindern und Jugendlichen trat ein unerwünschtes Ereignis auf (49 Patientinnen und Patienten (99 %)). Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)*

Bei 13 von 50 der Patientinnen und Patienten (30 %) trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Als häufigste SUE wurden „Infektionen und Infestationen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ beobachtet.

#### *Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  trat bei 34 von 50 Studienteilnehmenden (68 %) auf. Als häufigste UE mit einem Schweregrad  $\geq 3$  sind „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Erkrankungen des Nervensystems“ zu nennen.

#### *Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen*

Bei 6 Patientinnen und Patienten (12 %) trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.

#### *UE von besonderem Interesse*

Bei 88 % der Studienteilnehmenden traten als UE von besonderem Interesse „Muskelbezogene Effekte“ auf. Als weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden „Ausschlag, nicht akneiform“, „Ausschlag, akneiform“, „Effekte der Entzündung der oralen Mundschleimhaut“, „Erkrankungen des Nagels“, „Effekte der Leukopenie“, „Effekte der Erythropenie“, „Effekte der Herzinsuffizienz“, „Okuläre Toxizitäten“ sowie „Effekte der Thrombozytopenie“ beobachtet.

Zusammenfassend lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Nebenwirkungen ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung nach Fristablauf von Selumetinib zur Behandlung von plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 liegen Ergebnisse aus der nicht-kontrollierten Studie SPRINT vor. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen keine vergleichende Bewertung möglich.

Der pharmazeutische Unternehmer legt ferner die beiden Studien D1346C00013 und D1346C00011 vor. Diese Studien werden aufgrund der im Vergleich zur Studie SPRINT kürzeren

Beobachtungsdauer und der Unsicherheit zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext nicht herangezogen.

In der Studie SPRINT wurden bis zum Datenschnitt vom 31. März 2021 keine Todesfälle beobachtet.

Für den Endpunkt „Veränderung des Tumorumens“ zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn eine relevante Reduktion des Tumorumens. Aufgrund der besonderen Ausprägungen der Erkrankung zu denen neben äußerlich sichtbaren Tumoren auch tumorbedingte Entstellungen und Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumoren gehören können, ist die Verkleinerung des Tumorumens in dieser Situation als ein wichtiges Therapieziel anzusehen. Angesichts dessen lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten bei der Operationalisierung des Endpunktes und einer insgesamt eingeschränkten Interpretierbarkeit der Ergebnisse eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumens feststellen.

In der Studie wurden zudem mehrere Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik und von körperlichen Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit einem für die pädiatrische Patientenpopulation geeignetem Messinstrument erhoben. Die Erhebung dieser Endpunkte wird grundsätzlich befürwortet und könnte die relevante Beurteilung ermöglichen, wie sich Effekte auf das Tumorumen auf Symptomatik, körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe lassen sich allerdings keine validen Aussagen ableiten.

Bei den Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Selumetinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.

In der Gesamtschau wird für Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen, plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

#### Aussagekraft der Nachweise

Bei der Studie SPRINT handelt es sich um eine einarmige Studie, so dass eine vergleichende Bewertung nicht möglich ist.

Vor diesem Hintergrund wird die Aussagesicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Selumetinib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 3. Februar 2022.

Koselugo wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zur Behandlung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 zugelassen.

Der Nutzenbewertung von Selumetinib wird die noch laufende, einarmige, offene, multizentrische Phase I/II Studie SPRINT zugrunde gelegt. Es liegen Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der Studie SPRINT wurden bis zum Datenschnitt vom 29. März 2019 keine Todesfälle beobachtet.

Für den Endpunkt „Veränderung des Tumorumens“ zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert eine relevante Reduktion des Tumorumens. Aufgrund der besonderen Ausprägungen der Erkrankung zu denen neben äußerlich sichtbaren Tumoren auch tumorbedingte Entstellungen und Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumoren gehören können, ist die Reduktion des Tumorumens in dieser Situation als ein wichtiges Therapieziel anzusehen. Angesichts dessen lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten bei der Operationalisierung des Endpunktes und einer insgesamt eingeschränkten Interpretierbarkeit der Ergebnisse eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumens feststellen.

Ferner wurden Endpunkte zur Symptomatik und körperlichen Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit einem für die pädiatrische Patientenpopulation geeignetem Messinstrument erhoben. Die Erhebung dieser Endpunkte wird grundsätzlich befürwortet und könnte die relevante Beurteilung ermöglichen, wie sich Tumorumenänderungen auf Symptomatik, körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe lassen sich keine validen Aussagen ableiten.

Bei den Nebenwirkungen traten unter Selumetinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Da eine Kontrollgruppe fehlt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.

In der Gesamtschau wird für Selumetinib ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Die Aussagesicherheit wird in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

## **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahl die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers stellen insgesamt eine Überschätzung dar. So wurden Kinder, die nach einer Operation keine Symptome mehr vorweisen und demnach nicht mehr in das Anwendungsgebiet fallen in der Anteilwertbestimmung nicht berücksichtigt. Zudem liegt eine tendenzielle Überschätzung in der Ermittlung der Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem plexiformen Neurofibrom vor.

### 2.3 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: 21. August 2023):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information\\_de.pdf](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 Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztinnen und 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.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2023).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

#### Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selumetinib	2 x täglich	365	1	365

## Verbrauch:

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit der Körperoberfläche wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt.<sup>2</sup> Durchschnittliche Körpergröße und -gewicht für Kinder im Alter von 3 Jahren sind 1,01 m bzw. 16,2 kg. 17-Jährige sind im Durchschnitt 1,74 m groß und wiegen 67 kg. Hieraus berechnen sich Körperoberflächen (KOF) von 0,67 m<sup>2</sup> für 3-Jährige bzw. 1,81 m<sup>2</sup> für 17-Jährige (Berechnung nach Du Bois 1916).

Es wurden die in der Fachinformation empfohlenen Dosen pro Körperoberfläche als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selumetinib					
3 Jahre	25 mg/m <sup>2</sup> KOF = 20 mg + 10 mg <sup>3</sup>	30 mg	3 x 10 mg	365	1095 x 10 mg
17 Jahre	25 mg/m <sup>2</sup> KOF = 45 mg + 45 mg <sup>3</sup>	90 mg	(1 x 25 mg + 2 x 10 mg) + (1 x 25 mg + 2 x 10 mg)	365	(365 x 25 mg + 730 x 10 mg) + (365 x 25 mg + 730 x 10 mg)

## Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selumetinib 10 mg	60	5 489,30 €	2,00 €	223,50 €	5 263,80 €
Selumetinib 25 mg	60	13 707,62 €	2,00 €	558,75 €	13 146,87 €

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

<sup>3</sup> Dosierung gemäß Schema in Fachinformation von Selumetinib

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzung: HKP: Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2023

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

### **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

#### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche

Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten



Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines

Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

#### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Am 30. Juni 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Selumetinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Oktober 2023 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Oktober 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 6. November 2023 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Dezember 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. September 2023	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	1. November 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. November 2023 6. Dezember 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Dezember 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken