



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch  
(SGB V)  
Selumetinib

Vom 21. Dezember 2023

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3	Bürokratiekostenermittlung .....	18
4	Verfahrensablauf .....	18
5.	Beschluss .....	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	32
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>42</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	42
2.	Bewertungsentscheidung .....	42
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>43</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	44
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	48
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	49
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	49
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	50
5.1	Stellungnahme der Alexion Pharma Deutschland GmbH.....	50
5.2	Stellungnahme Professor Rosenbaum .....	74
5.3	Stellungnahme PD Dr. Farschtschi.....	84
5.4	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH .....	90
5.5	Stellungnahme des vfa .....	96

<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>101</b>
<b>1.</b>	<b>Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....</b>	<b>101</b>

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **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 abbrechen 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 Tumorumfanges*

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

Der Endpunkt „Veränderung des Tumorumfanges“ 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 Tumorgroße 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 Tumorumfanges feststellen.

#### *Objektive Ansprechrates (ORR)*

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

Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da bereits die Veränderung des Tumorumfanges 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 Studienvisite 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 Studienvisite 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 Studienvisite 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 Studienvisite vor Zyklus 13 beschränkt. Für die Patientenpopulation 5 - 7 Jahre werden die Ergebnisse der elternberichteten Version bis zur Studienvisite 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 Tumorumfanges“ zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn eine relevante Reduktion des Tumorumfanges. 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 Tumorumfanges 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 Tumorumfanges 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 Tumolvolumen 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 Tumolvolumens“ zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert eine relevante Reduktion des Tumolvolumens. 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 Tumolvolumens 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 Tumolvolumens 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 Tumorzellenänderungen 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)

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

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

## 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 €
Abkürzung: HKP: Hartkapseln					

Stand Lauer-Steuer: 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 Unternehmern. 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

## 5. Beschluss



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

**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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Oktober 2023 (BAnz AT 22.01.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

- 1. Die Angaben zu Selumetinib in der Fassung des Beschlusses vom 3. Februar 2022 (BAnz AT 04.04.2022 B2) werden aufgehoben.**
- 2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Selumetinib wie folgt ergänzt:**

## **Selumetinib**

Beschluss vom: 21. Dezember 2023  
In Kraft getreten am: 21. Dezember 2023  
BAnz AT 06.02.2024 B5

### **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 21. Dezember 2023):**

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:<sup>4</sup>

### 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 Tumorzumens“.
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.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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

Datenschnitt: 31. März 2021

#### Mortalität

Es traten keine Todesfälle in der Studie auf.

#### Morbidität

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Objektive Ansprechrate (ergänzend dargestellt)</b>		
NCI POB	50	34 (68)
ICR	50	Keine Angabe
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS) (ergänzend dargestellt)<sup>a</sup></b>		
NCI POB	50	10 (20)
ICR	50	Keine Angabe

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Oktober 2023) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%); MW (SD)
<b>Veränderung des Tumolvolumens (beste erreichte prozentuale Volumenreduktion)</b>		
Baseline	50	50; 837,1 (925,01)
NCI POB	50	48; -26,5 (13,56)
ICR	50	Keine Angabe

Endpunkt	Selumetinib	
	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Globalbeurteilung der klinischen Veränderung mittels GIC, Alter 8 - 18 Jahre, vor Zyklus 13<sup>c</sup></b>		
Tumorschmerz	29	15 (44,1)
Gesamtschmerz	29	12 (35,3)
Tumor-assoziierte Morbidität	29	17 (50,0)

Endpunkt	Selumetinib	
	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Globalbeurteilung der klinischen Veränderung mittels GIC, Alter 5 - 7 Jahre, vor Zyklus 25<sup>c</sup></b>		
Tumorschmerz	13	8 (57,1)
Gesamtschmerz	13	6 (42,9)
Tumor-assoziierte Morbidität	13	9 (64,3)

Endpunkt	Selumetinib	
	N <sup>a</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>d</sup>
<b>Schlimmster Schmerz Patienten-bestimmtes PN (NRS-11)<sup>e</sup></b>		
Baseline MW (SD)	33	3,4 (3,2)
Vor Zyklus 13 Verbesserung um $\geq 2$ Punkte <sup>f</sup> Verschlechterung um $\geq 2$ Punkte <sup>g</sup>	29	17 (50,0) 0 (0)

Endpunkt	N <sup>b</sup>	Selumetinib		
		Zeit [Sekunden] Median (min; max)	Z-Score für Zeit <sup>h</sup> Median (min; max)	fallengelassene Pegs Median (min; max)
<b>Grooved PEGboard Test (ergänzend dargestellt)</b>				
<b>alle Teilnehmenden - dominante Hand</b>				
Baseline	25	86,1 (41,0; 164,7)	1,1 (-1,0; 12,4)	1 (0; 6)
Vor Zyklus 13	22	-2,46 (-61,3; 202,4)	-0,35 (-12,2; 19,5)	0 (-3; 6)
<b>alle Teilnehmenden - nicht-dominante Hand; N=25</b>				
Baseline	24	100,1 (46,0; 505,9)	2,2 (-0,9; 39,2)	1 (0; 18)
Vor Zyklus 13	21	-11,7 (-121,9; 134,8)	-0,62 (-11,0; 10,1)	0 (-16; 5)
<b>Teilnehmende mit unilateraler PN – beeinträchtigte Hand; N=17</b>				
Baseline	16	88,8 (41,0; 505,9)	1,46 (-0,9; 39,2)	1,5 (0; 18)
Vor Zyklus 13	15	-2,7 (-121,9; 70,4)	-0,50 (-11,0; 0,6)	-1 (-16; 2)
<b>Teilnehmende mit unilateraler PN – nicht-beeinträchtigte Hand; N=17</b>				
Baseline	17	92,5 (41,0; 300,0)	1,78 (-1,0; 12,4)	1 (0; 8)
Vor Zyklus 13	16	-3,6 (-111,0; 202,4)	-0,47 (-12,2; 19,5)	0 (-3; 6)
<b>Teilnehmende mit bilateraler PN – dominante Hand; N=8</b>				
Baseline	8	88,9 (51,0; 137,0)	1,93 (-0,1; 6,8)	0 (0; 1)
Vor Zyklus 13	6	-18,6 (-43,1; 84,0)	-1,28 (-4,1; 11,3)	0 (-1; 0)
<b>Teilnehmende mit bilateraler PN – nicht-dominante Hand; N=8</b>				
Baseline	8	94,2 (46,0; 209,8)	2,14 (-0,2; 6,2)	0 (0; 4)
Vor Zyklus 13	6	5,67 (-12,9; 134,8)	0,92 (-1,2; 10,1)	1 (-1; 5)

Endpunkt	Selumetinib N = 33			
	Baseline		vor Zyklus 13	
	N <sup>b</sup>	MW (SD)	N <sup>b</sup>	LSM [95 %-KI]; p-Wert
<b>PROMIS, Alter: 8 - 18 Jahre, patientenberichtet</b>				
Skala „Mobilität“	23	46,57 (6,54)	20	1,51 [-1,54; 4,57]; 0,327
Skala „Obere Extremitäten“	22	45,95 (12,91)	19	1,70 [-1,15; 4,54]; 0,238



Endpunkt	Selumetinib N = 9			
	Baseline		vor Zyklus 13	
	N <sup>b</sup>	MW (SD)	N <sup>b</sup>	MW (SD)
<b>PROMIS, Alter: 5 - 7 Jahre, elternberichtet</b>				
Skala „Mobilität“	8	35,23 (12,90)	7	3,96 (4,02)
Skala „Obere Extremitäten“	8	36,15 (5,87)	7	1,67 (4,11)

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 (%) <sup>i</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>i</sup>
<b>Sehschärfe</b>				
Baseline MW (SD) [logMAR]	5	0,54 (0,38)	7	0,01 (0,11)
Vor Zyklus 37 Verbesserung um ≥ 0,2 logMAR Verschlechterung um ≥ 0,2 logMAR	4	0 (0) 1 (20)	5	0 (0) 0 (0)

Endpunkt	Selumetinib	
	N <sup>j</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]
<b>Exophthalmus (ergänzend dargestellt)<sup>k</sup></b>		
Rechtes Auge	7	2 (28,6) [3,7; 71,0]
Linkes Auge	7	5 (71,4) [29,0; 96,3]
von PN beeinträchtigt Auge	7	4 (57,1) [18,4; 90,1]
nicht von PN beeinträchtigt Auge	7	3 (42,9) [9,9; 81,6]

Endpunkt	Selumetinib	
	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Symptomcheckliste (ergänzend dargestellt)<sup>l,m</sup></b>		
Müdigkeit/Fatigue Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	14 (28,0) 8 (16,0)
Schlafprobleme Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	17 (34,0) 2 (4,0)
Verringerter Appetit Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	9 (18,0) 4 (8,0)

Endpunkt	Selumetinib	
	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Schwierigkeiten beim Schlucken Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	4 (8,0) 0 (0,0)
Schnarchen Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	13 (26,0) 3 (6,0)
Häufiges Aufwachen in der Nacht Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	16 (32,0) 3 (6,0)
Husten Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	12 (24,0) 7 (14,0)
Übelkeit Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	2 (4,0) 7 (14,0)
Schwäche Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	11 (22,0) 1 (2,0)
Muskelschmerzen Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	12 (24,0) 1 (2,0)

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Selumetinib	
	N <sup>b</sup>	Effektschätzer
<b>Veränderungen des PedsQL-Gesamtwerts, Alter 8 - 18 Jahre; N=34</b>		
Baseline MW (SD)	33	73,9 (20,7)
Verbesserung um $\geq 15$ Punkte, vor Zyklus 13 (n (%)) <sup>n</sup>	29	7 (24,1)
<b>Veränderungen des PedsQL-Gesamtwerts, Alter 3 - 7 Jahre; N=16</b>		
Baseline	16	61,0 (18,2)
Verbesserung um $\geq 15$ Punkte, vor Zyklus 25 (n (%)) <sup>n</sup>	13	6 (37,5)

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>		
	50	49 (98)
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>		

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
	50	15 (30)
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3)</b>		
	50	34 (68)
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>o</sup></b>		
	50	6 (12)
<b>SUE mit Inzidenz ≥ 5 %</b>		
Infektionen und Infestationen	50	6 (12)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	50	4 (8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	50	3 (6)
<b>UE CTCAE-Grad 3 oder höher mit Inzidenz ≥ 5 %</b>		
<b>SOC</b>		
PT		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	50	<b>13 (26)</b>
Diarrhö	50	8 (16)
Erbrechen	50	4 (8)
<b>Untersuchungen</b>	50	<b>12 (24)</b>
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	50	3 (6)
Gewicht erhöht	50	4 (8)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	50	<b>10 (20)</b>
Paronchie	50	4 (8)
<b>Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes</b>	50	<b>6 (12)</b>
Dermatitis, akneiform	50	3 (6)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>	50	<b>4 (8)</b>
Hypoxie	50	4 (8)
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	50	<b>4 (8)</b>
Pyrexie	50	4 (8)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	50	<b>4 (8)</b>

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)</b>		
Preferred Terms		

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)
<b>Herzinsuffizienz</b>	50	21 (42)
Ejektionsfraktion erniedrigt	50	13 (26)
Peripheres Ödem	50	9 (18)
Periphere Schwellung	50	1 (2)
Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion verringert	50	1 (2)
<b>Effekte der Erythropenie</b>	50	27 (54)
Anämie	50	27 (54)
<b>Effekte der Leukopenie</b>	50	29 (58)
Lymphozytenzahl vermindert	50	15 (30)
Neutrophilenzahl vermindert	50	19 (38)
Leukozytenzahl vermindert	50	11 (22)
<b>Muskelbezogene Effekte</b>	50	44 (88)
Akute Nierenschädigung	50	1 (2)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	50	39 (78)
Kreatinin erhöht	50	17 (34)
Hypokalzämie	50	15 (30)
Muskuläre Schwäche	50	1 (2)
Muskuloskelettale Schmerzen	50	2 (4)
Myalgie	50	2 (4)
<b>Erkrankungen des Nagels</b>	50	28 (56)
Paronychie	50	28 (56)
<b>Effekte der Entzündung der oralen Mundschleimhaut</b>	50	28 (56)
Cheilitis	50	2 (4)
Geschwürbildung im Mund	50	1 (2)
Stomatitis	50	26 (52)
<b>Epiphysäre Dysplasie</b>	50	0 (0)
<b>Ausschlag, akneiform</b>	50	28 (56)
Dermatitis, akneiform	50	28 (56)
<b>Ausschlag, nicht akneiform</b>	50	38 (76)
Pruritus	50	26 (52)
Ausschlag	50	3 (6)
Ausschlag erythematös	50	1 (2)

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)
Ausschlag, makulopapulös	50	25 (50)
Juckender Ausschlag	50	1 (2)
<b>Okuläre Toxizitäten</b>	50	10 (20)
Chorioretinale Narbe	50	1 (2)
Photophobie	50	2 (4)
Netzhautablösung	50	1 (2)
Verschwommenes Sehen	50	7 (14)
Gesichtsfeldausfall	50	1 (2)
Erkrankungen des Glaskörpers	50	1 (2)
<b>Effekte der Thrombozytopenie</b>	50	6 (12)
Thrombozytenzahl vermindert	50	6 (12)

<sup>a</sup> Progression gemäß REINS-Kriterien.

<sup>b</sup> Anzahl an Personen mit verfügbaren Daten.

<sup>c</sup> Verbesserung definiert als Erreichen der Antwortkategorien „sehr viel besser“ oder „viel besser“.

<sup>d</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf alle Personen, die geantwortet haben.

<sup>e</sup> Skalenspannweite von 0 „keine Schmerzen“ bis 10 für „schlimmste vorstellbare Schmerzen“.

<sup>f</sup> Zu Baseline wiesen 11 Studienteilnehmende (33,3 %) einen Wert < 2 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verbessern.

<sup>g</sup> Zu Baseline wiesen 4 Studienteilnehmende (12,1 %) einen Wert > 8 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verschlechtern.

<sup>h</sup> Alters- (und geschlechts-) standardisierter Z-Score.

<sup>i</sup> Prozentualer Anteil an Personen bezogen auf die FAS-Subpopulation „Personen mit einer orbitalen PN“ und verfügbaren Daten zu Baseline.

<sup>j</sup> Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle

<sup>k</sup> Daten aus dem Dossier zu Selumetinib Modul 4A.

<sup>l</sup> Darstellung der Ergebnisse bis zum Erhebungszeitraum vor Zyklus 25, da die Rücklaufquote vor Zyklus 37 unter 70% liegt.

<sup>m</sup> Veränderung definiert als Verbesserung oder Verschlechterung um eine Antwortkategorie.

<sup>n</sup> Darstellung der Ergebnisse bis zum Erhebungszeitraum vor Zyklus 13 bzw. 25, da danach die Rücklaufquote unter 70% lag. Es wurden zusätzlich zu den Responderanalysen für eine Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte für das Dossier (Modul 4) Post-hoc-Responderanalysen für eine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte eingereicht.

<sup>o</sup> Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der Entscheidung des ärztlichen Prüfungspersonals, 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; SOC = Systemorganklasse

## 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: 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.

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selumetinib	96 064,35 € - 288 039,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## 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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Dezember 2023 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**





## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses 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 (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1))**

Vom 21. Dezember 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Dezember 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 5. Oktober 2023 (BAnz AT 22.01.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Selumetinib in der Fassung des Beschlusses vom 3. Februar 2022 (BAnz AT 04.04.2022 B2) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Selumetinib wie folgt ergänzt:

**Selumetinib**

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 21. Dezember 2023):

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) in Verbindung mit § 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:\*

#### 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 Tumolvolumens“.
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 Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

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

Datenschnitt: 31. März 2021

#### Mortalität

Es traten keine Todesfälle in der Studie auf.

#### Morbidität

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Objektive Ansprechrate (ergänzend dargestellt)		
NCI POB	50	34 (68)
ICR	50	Keine Angabe
Progressionsfreies Überleben (PFS) (ergänzend dargestellt) <sup>a</sup>		
NCI POB	50	10 (20)
ICR	50	Keine Angabe

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%); MW (SD)
Veränderung des Tumolvolumens (beste erreichte prozentuale Volumenreduktion)		
Baseline	50	50; 837,1 (925,01)
NCI POB	50	48; -26,5 (13,56)
ICR	50	Keine Angabe

Endpunkt	Selumetinib	
	N <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Globalbeurteilung der klinischen Veränderung mittels GIC, Alter 8 – 18 Jahre, vor Zyklus 13 <sup>c</sup>		
Tumorschmerz	29	15 (44,1)

\* Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Oktober 2023), sofern nicht anders indiziert.



Gesamtschmerz	29	12 (35,3)
Tumorassoziierte Morbidität	29	17 (50,0)

Endpunkt	Selumetinib	
	N <sup>p</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Globalbeurteilung der klinischen Veränderung mittels GIC, Alter 5 – 7 Jahre, vor Zyklus 25 <sup>c</sup>		
Tumorschmerz	13	8 (57,1)
Gesamtschmerz	13	6 (42,9)
Tumorassoziierte Morbidität	13	9 (64,3)

Endpunkt	Selumetinib	
	N <sup>p</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>d</sup>
Schlimmster Schmerz Patienten-bestimmtes PN (NRS-11) <sup>e</sup>		
Baseline MW (SD)	33	3,4 (3,2)
Vor Zyklus 13 Verbesserung um ≥ 2 Punkte <sup>f</sup> Verschlechterung um ≥ 2 Punkte <sup>g</sup>	29	17 (50,0) 0 (0)

Endpunkt	N <sup>p</sup>	Selumetinib		
		Zeit [Sekunden] Median (min; max)	Z-Score für Zeit <sup>h</sup> 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)
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)
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)
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)
Vor Zyklus 13	16	-3,6 (-111,0; 202,4)	-0,47 (-12,2; 19,5)	0 (-3; 6)
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)
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)
Vor Zyklus 13	6	5,67 (-12,9; 134,8)	0,92 (-1,2; 10,1)	1 (-1; 5)



Endpunkt	Selumetinib N = 33			
	Baseline		vor Zyklus 13	
	N <sup>b</sup>	MW (SD)	N <sup>b</sup>	LSM [95 %-KI]; p-Wert
PROMIS, Alter: 8 – 18 Jahre, patientenberichtet				
Skala „Mobilität“	23	46,57 (6,54)	20	1,51 [-1,54; 4,57]; 0,327
Skala „Obere Extremitäten“	22	45,95 (12,91)	19	1,70 [-1,15; 4,54]; 0,238

Endpunkt	Selumetinib N = 9			
	Baseline		vor Zyklus 13	
	N <sup>b</sup>	MW (SD)	N <sup>b</sup>	MW (SD)
PROMIS, Alter: 5 – 7 Jahre, eltemberichtet				
Skala „Mobilität“	8	35,23 (12,90)	7	3,96 (4,02)
Skala „Obere Extremitäten“	8	36,15 (5,87)	7	1,67 (4,11)

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 (%) <sup>c</sup>	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) <sup>c</sup>
Sehschärfe				
Baseline MW (SD) [logMAR]	5	0,54 (0,38)	7	0,01 (0,11)
Vor Zyklus 37 Verbesserung um $\geq 0,2$ logMAR	4	0 (0)	5	0 (0)
Verschlechterung um $\geq 0,2$ logMAR		1 (20)		0 (0)

Endpunkt	N <sup>d</sup>	Selumetinib Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) [95 %-KI]	
		Exophthalmus (ergänzend dargestellt) <sup>k</sup>	
Rechtes Auge	7	2 (28,6) [3,7; 71,0]	
Linkes Auge	7	5 (71,4) [29,0; 96,3]	
von PN beeinträchtigt Auge	7	4 (57,1) [18,4; 90,1]	
nicht von PN beeinträchtigt Auge	7	3 (42,9) [9,9; 81,6]	

Endpunkt	N <sup>b</sup>	Selumetinib Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
		Symptomcheckliste (ergänzend dargestellt) <sup>l, m</sup>	
Müdigkeit/Fatigue Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25	35	14 (28,0)	
Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25		8 (16,0)	



Schlafprobleme Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	17 (34,0) 2 (4,0)
Verringerter Appetit Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	9 (18,0) 4 (8,0)
Schwierigkeiten beim Schlucken Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	4 (8,0) 0 (0,0)
Schnarchen Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	13 (26,0) 3 (6,0)
Häufiges Aufwachen in der Nacht Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	16 (32,0) 3 (6,0)
Husten Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	12 (24,0) 7 (14,0)
Übelkeit Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	2 (4,0) 7 (14,0)
Schwäche Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	11 (22,0) 1 (2,0)
Muskelschmerzen Verbesserung zur Visite vor Zyklus 25 Verschlechterung zur Visite vor Zyklus 25	35	12 (24,0) 1 (2,0)

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpoint	N <sup>b</sup>	Selumetinib
		Effektschätzer
Veränderungen des PedsQL-Gesamtwerts, Alter 8 – 18 Jahre; N = 34		
Baseline MW (SD)	33	73,9 (20,7)
Verbesserung um $\geq$ 15 Punkte, vor Zyklus 13 (n (%)) <sup>a</sup>	29	7 (24,1)



Veränderungen des PedsQL-Gesamtwerts, Alter 3 – 7 Jahre; N = 16

Baseline	16	61,0 (18,2)
Verbesserung um $\geq 15$ Punkte, vor Zyklus 25 (n (%)) <sup>n</sup>	13	6 (37,5)

Nebenwirkungen

Endpunkt	Selumetinib	
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)		
	50	49 (98)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)		
	50	15 (30)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad $\geq 3$ )		
	50	34 (68)
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen <sup>o</sup>		
	50	6 (12)

SUE mit Inzidenz  $\geq 5\%$

Infektionen und Infestationen	50	6 (12)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	50	4 (8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	50	3 (6)

UE CTCAE-Grad 3 oder höher mit Inzidenz  $\geq 5\%$

SOC

PT

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	50	13 (26)
Diarrhö	50	8 (16)
Erbrechen	50	4 (8)
Untersuchungen	50	12 (24)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	50	3 (6)
Gewicht erhöht	50	4 (8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	50	10 (20)
Paronchie	50	4 (8)
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	50	6 (12)
Dermatitis, akneiform	50	3 (6)
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	4 (8)
Selumetinib		
Endpunkt	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)		
Preferred Terms		
Herzinsuffizienz	50	21 (42)
Ejektionsfraktion erniedrigt	50	13 (26)
Peripheres Ödem	50	9 (18)
Periphere Schwellung	50	1 (2)
Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion verringert	50	1 (2)
Effekte der Erythropenie	50	27 (54)
Anämie	50	27 (54)
Effekte der Leukopenie	50	29 (58)
Lymphozytenzahl vermindert	50	15 (30)
Neutrophilenzahl vermindert	50	19 (38)
Leukozytenzahl vermindert	50	11 (22)
Muskelbezogene Effekte	50	44 (88)
Akute Nierenschädigung	50	1 (2)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	50	39 (78)
Kreatinin erhöht	50	17 (34)
Hypokalzämie	50	15 (30)
Muskuläre Schwäche	50	1 (2)
Muskuloskeletale Schmerzen	50	2 (4)
Myalgie	50	2 (4)
Erkrankungen des Nagels	50	28 (56)
Paronychie	50	28 (56)
Effekte der Entzündung der oralen Mundschleimhaut	50	28 (56)
Cheilitis	50	2 (4)
Geschwürbildung im Mund	50	1 (2)
Stomatitis	50	26 (52)
Epiphysäre Dysplasie	50	0 (0)
Ausschlag, akneiform	50	28 (56)
Dermatitis, akneiform	50	28 (56)
Ausschlag, nicht akneiform	50	38 (76)
Pruritus	50	26 (52)
Ausschlag	50	3 (6)
Ausschlag erythematös	50	1 (2)



Ausschlag, makulopapulös	50	25 (50)
Juckender Ausschlag	50	1 (2)
Okuläre Toxizitäten	50	10 (20)
Chorioretinale Narbe	50	1 (2)
Photophobie	50	2 (4)
Netzhautablösung	50	1 (2)
Verschwommenes Sehen	50	7 (14)
Gesichtsfeldausfall	50	1 (2)
Erkrankungen des Glaskörpers	50	1 (2)
Effekte der Thrombozytopenie	50	6 (12)
Thrombozytenzahl vermindert	50	6 (12)

- a Progression gemäß REINS-Kriterien.
- b Anzahl an Personen mit verfügbaren Daten.
- c Verbesserung definiert als Erreichen der Antwortkategorien „sehr viel besser“ oder „viel besser“.
- d Prozentualer Anteil bezogen auf alle Personen, die geantwortet haben.
- e Skalenspannweite von 0 „keine Schmerzen“ bis 10 für „schlimmste vorstellbare Schmerzen“.
- f Zu Baseline wiesen 11 Studienteilnehmende (33,3 %) einen Wert < 2 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verbessern.
- g Zu Baseline wiesen 4 Studienteilnehmende (12,1 %) einen Wert > 8 auf und konnten sich demzufolge nicht um 2 Punkte verschlechtern.
- h Alters- (und geschlechts-)standardisierter Z-Score.
- i Prozentualer Anteil an Personen bezogen auf die FAS-Subpopulation „Personen mit einer orbitalen PN“ und verfügbaren Daten zu Baseline.
- j Patientinnen und Patienten mit PN der Augenhöhle.
- k Daten aus dem Dossier zu Selumetinib Modul 4A.
- l Darstellung der Ergebnisse bis zum Erhebungszeitraum vor Zyklus 25, da die Rücklaufquote vor Zyklus 37 unter 70 % liegt.
- m Veränderung definiert als Verbesserung oder Verschlechterung um eine Antwortkategorie.
- n Darstellung der Ergebnisse bis zum Erhebungszeitraum vor Zyklus 13 bzw. 25, da danach die Rücklaufquote unter 70 % lag. Es wurden zusätzlich zu den Responderanalysen für eine Verbesserung um  $\geq 15$  Punkte für das Dossier (Modul 4) Post-hoc-Responderanalysen für eine Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte eingereicht.
- o Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler UE, der Rücknahme der Einverständniserklärung oder der Entscheidung des ärztlichen Prüfungspersonals, 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; SOC = Systemorganklasse

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: 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.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Selumetinib	96 064,35 € – 288 039,39 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### 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

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

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.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

## II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 21. Dezember 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 21. Dezember 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose 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 wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. Juni 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Selumetinib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Oktober 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1))



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose ( $\geq 3$ bis $< 18$ Jahre, Typ 1))

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Selumetinib
- **Handelsname:** Koselugo
- **Therapeutisches Gebiet:** Neurofibromatose (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Alexion Pharma Deutschland GmbH
- **Orphan Drug:** ja

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.10.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.10.2023
- **Beschlussfassung:** Ende Dezember 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-07-01-D-959)

### Modul 1

(PDF 676,67 kB)

### Modul 2

(PDF 470,34 kB)

### Modul 3A

(PDF 1,39 MB)

### Modul 4A

(PDF 22,30 MB)

### Anhang 4-G zu Modul 4A

(PDF 195,98 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.10.2023 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,40 MB)

### Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 252,95 kB)

### Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 138,01 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.10.2023
  - Mündliche Anhörung: 06.11.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 30.10.2023 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.10.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Selumetinib - 2023-07-01-D-959*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 06.11.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 30.10.2023 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Dezember 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1))

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 6. November 2023 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Selumetinib**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).



### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Alexion Pharma Deutschland GmbH	23.10.2023
Prof. Dr. Rosenbaum; Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sana Kliniken Duisburg	17.10.2023
PD Dr. Farschtschi, Kopf- und Neurozentrum, Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg	18.10.2023
Novartis Pharma GmbH	19.10.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.10.2023

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Alexion Pharma Deutschland GmbH						
Fr. Emmerman	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Martinka	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Ruckdäschel	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Prof. Dr. Rosenbaum, Sana Kliniken Duisburg						
Hr. Prof. Dr. Rosenbaum	ja	ja	ja	ja	ja	nein
PD Dr. Farschtschi, Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg						
Hr. PD Dr. Farschtschi	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Novartis Pharma GmbH						
Fr. Dr. Denzer-Lippmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Schober	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Alexion Pharma Deutschland GmbH

Datum	23. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Selumetinib (Koselugo®)
Stellungnahme von	Alexion Pharma Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Quantifizierung des Zusatznutzens für Selumetinib</b></p> <p>Am 02. Oktober 2023 hat der G-BA die Nutzenbewertung von Selumetinib im Anwendungsgebiet „Monotherapie bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)“ veröffentlicht (Vorgangsnummer 2023-07-01-D-959).</p> <p>Gegenstand ist die Neubewertung von Selumetinib nach Ablauf der Befristung zum 01. Juli 2023 gemäß G-BA Beschluss vom 03 Februar 2022 (Vorgangsnummer 2021-08-15-D-714). Auf Basis der SPRINT-Studie hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, da die wissenschaftliche Datenlage keine Quantifizierung zulasse (1). Basis der damaligen Bewertung war der Datenschnitt der SPRINT-Studie vom 29. Juni 2018.</p> <p>Für die Neubewertung nach Ablauf der Befristung hat Alexion die Ergebnisse des Datenschnittes der SPRINT-Studie vom 31. März 2021 vorgelegt. Die Aussagesicherheit der Therapieeffekte in der SPRINT-Studie wird durch den neuen Datenschnitt und längere Nachbeobachtungszeit deutlich erhöht. Darüber hinaus hat Alexion zwei weitere Studien im Anwendungsgebiet zur Bestätigung und Verdeutlichung der Therapieeffekte von Selumetinib herangezogen. Damit wird die beste verfügbare Evidenz vorgelegt.</p> <p><u>Volumenreduktion der PN</u></p> <p>Die überwiegende Mehrheit, 77,1 % der Patientinnen und Patienten, erreichten unter Selumetinib-Therapie eine Volumenreduktion von</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Alexion

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>≥ 20 %. Die Volumenreduktion der Zielläsion betrug im Mittel 26,51 %, was faktisch eine Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufs bedeutet.</p> <p><u>Schmerz</u></p> <p>Eine Verbesserung der Schmerzen (≥ 2 Punkte der NRS-11) wurde von 67,7 % der Patientinnen und Patienten für ein selbstbestimmtes PN und von 60 % für ein ärztlich bestimmtes PN berichtet.</p> <p><u>Motorfunktion</u></p> <p>Für den selbstberichteten PROMIS berichteten 27,3 % bzw. 33,3 % der Patientinnen und Patienten (5-18 Jahre) eine klinisch relevante Verbesserung um mindestens 4,8 Punkte für die Itembänke Mobilität bzw. obere Extremitäten. Für den elternberichteten PROMIS (5-18 Jahre) waren es jeweils 58,1 % und 36,7 % der Patientinnen und Patienten. Die zum Datenschnitt vom 2018 beobachtete Verbesserung im Grooved Pegboard-Test wurde mit dem aktuellen Datenschnitt vom 31.03.2021 bestätigt. Die mittlere Veränderung des Z-Score gegenüber Studienbeginn betrug im Mittel -1,39.</p> <p><u>Sehfähigkeit</u></p> <p>PN im Augenbereich können die Sehfähigkeit der Patientinnen und Patienten deutlich einschränken. Die Sehschärfe, gemessen mittels HOTV- oder Teller-Acuity-Sehtest, blieb im Verlauf der SPRINT-Studie stabil.</p> <p><u>Symptomcheckliste</u></p> <p>Eine klinisch relevante Verbesserung in mindestens einer Responsekategorie wurde bei bis zu 50 % der Patientinnen und Patienten erreicht. Besonders viele Responder (≥ 40 %) gab es bei den</p>	

Stellungnehmer: Alexion

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symptomen Müdigkeit/Müdigkeitsgefühl, Schlafstörungen, Husten, Muskelschmerzen und Kopfschmerzen.</p> <p><u>Global Impression of Change (GIC)</u></p> <p>Im patientenberichteten GIC (8-18 Jahre) berichteten 80,6 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung (Responsekategorien „viel besser“ oder „sehr viel besser“) durch die Behandlung mit Selumetinib für den Tumorschmerz, 74,2 % für den Gesamtschmerz und 87,1 % für tumorassoziierte Morbiditäten. Auch die Auswertungen der elternberichteten GIC zeigten überwiegend Verbesserungen unter der Behandlung mit Selumetinib.</p> <p><u>Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)</u></p> <p>In der SPRINT-Studie berichteten 41,9 % der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Verbesserung von 15 % der Skalenspannweite für den PedsQL-Gesamtwert (selbst berichtet; 8-18 Jahre). Für den elternberichteten PedsQL wurde diese klinisch relevante Verbesserung für 75,0 % (3-7 Jahre) bzw. 71,9 % (8-18 Jahre) berichtet.</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse</u></p> <p>UE jeglichen Schweregrades traten bei 98,0 % der Patientinnen und Patienten auf. Mindestens ein schweres UE (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) hatten 68,0 % der Patientinnen und Patienten, 30 % wiesen ein SUE auf. Zum Behandlungsabbruch aufgrund von UE kam es lediglich bei 12,0 % der Patientinnen und Patienten. Bei 98 % der Patientinnen und Patienten traten AESI auf, jedoch nur bei 28,0 % schwere (CTCAE Grad <math>\geq 3</math>) AESI und bei 8,0 % schwerwiegende AESI.</p> <p>SUE und schwere UE wurden erfolgreich behandelt. Selumetinib zeigt auch nach längerer Beobachtungszeit keine neuen bzw.</p>	

Stellungnehmer: Alexion

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schwerwiegenden Sicherheitssignale. Auftretende UE sind durch die, in der Fachinformation beschriebenen Dosisanpassungen gut handhabbar. Dies wird im Rahmen CHMP Assessment Reports (2) bestätigt.</p> <p><u>Zusammenfassung</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Als erste kausale und hoch wirksame medikamentöse Behandlungsmöglichkeit adressiert Selumetinib den hohen therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet bei pädiatrischen Patienten und Patientinnen.</li><li>• Bei den Patienten und Patientinnen kommt es zu einer deutlichen Reduktion des Tumorzvolumens um durchschnittlich 26,5 %. Dies entspricht faktisch einer Umkehr des deterministischen Krankheitsverlaufes.</li><li>• Die Patienten und Patientinnen berichten eine schnell eintretende und signifikante Reduktion ihrer Schmerzen.</li><li>• Es zeigen sich wesentliche klinisch relevante Verbesserungen bei der Symptomatik sowie klinisch relevante Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</li><li>• Selumetinib weist ein gut kontrollierbares Verträglichkeitsprofil auf. SUE und schwere UE wurden erfolgreich behandelt. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis ist positiv.</li></ul> <p>Der G-BA hat seinen Beschluss zur Erstbewertung von Selumetinib aufgrund des von der EMA beauftragten Datenschnitts (vom 31 März 2021) bis zum 01. Juli 2023 befristet. Mit dem am 30. Juni 2023 eingereichten Dossier legt Alexion die Ergebnisse dieses Datenschnittes vor. Aus dieser längeren Nachbeobachtungszeit resultiert eine nochmals höhere Aussagesicherheit der vorgelegten Evidenz. Die</p>	

Stellungnehmer: Alexion

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bereits in der initialen Bewertung gezeigten Effekte von Selumetinib bleiben auch über den längeren Beobachtungszeitraum der SPRINT-Studie bestehen. Dies bei guter Verträglichkeit im Rahmen der Langzeitbehandlung und ohne das Auftreten neuer Sicherheitssignale.</p> <p>Zudem legt Alexion mit den Studien D1346C00013 und D1346C00011 zusätzliche Evidenz zu Selumetinib vor. Die aktuelle Studienlage erhöht damit zum einen die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse. Zum anderen bestätigt die neu vorgelegte Evidenz die positiven Effekte von Selumetinib in diesem vulnerablen pädiatrischen Patientenkollektiv.</p> <p>Insgesamt entsprechen die beobachteten Effekte einer großen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des therapielevanten Nutzens bei einem gut kontrollierbaren Verträglichkeitsprofil. Dies ermöglicht die Quantifizierung des Zusatznutzens auch auf Basis der einarmigen SPRINT-Studie. Der G-BA hat bereits bei einem früheren Nutzenbewertungsverfahren auf Basis einer einarmigen Studie aufgrund einer nicht vorhandenen Spontanremission des Tumors im Anwendungsgebiet des Basalzellkarzinoms einen Zusatznutzen quantifiziert (3, 4).</p> <p><b>Der Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> von Selumetinib im pädiatrischen Anwendungsgebiet ergibt sich aus dem signifikanten therapeutischen Fortschritt und der Deckung des Therapiebedarfs in dieser vulnerablen Patientenpopulation, insbesondere der Umkehrung des natürlichen Krankheitsverlaufs.</p>	
<b>Ergänzende Evidenz aus zwei klinischen Studien</b>	

Stellungnehmer: Alexion

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Um die bestverfügbare Evidenz darzustellen und den Effekt von Selumetinib zu bestätigen, wurden zwei weitere Studien D1346C00013 (NCT04495127) (5) und D1346C00011 (NCT04590235) (6) als zusätzliche Evidenz zu Selumetinib vorgelegt.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bei der Studie D1346C00013 handelt es sich um eine abgeschlossene, offene Phase-I-Studie zur Bewertung von Selumetinib bei japanischen pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen und symptomatischen PN. Die Studie wurde zwischen August 2020 und März 2023 an vier Zentren in Japan durchgeführt.</li><li>• Die Studie D1346C00011 ist eine offene Phase-I-Studie zur Bewertung von Selumetinib bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit NF1 und inoperablen PN und wurde zwischen Dezember 2020 und August 2022 an zwei Zentren in China durchgeführt.</li></ul> <p>Die Auswertungen beider Studien bestätigen die Ergebnisse der SPRINT-Studie. So zeigte sich auch in der D1346C00013 eine stetige und signifikante Reduktion des Tumorzvolumens. Die durchschnittlich beste erreichte prozentuale Volumenreduktion war mit -26,55 % vergleichbar mit der SPRINT-Studie. Bei mehr als der Hälfte der Studienpopulation (7/12; 58,3%) wurde eine Tumorzvolumenreduktion von über 20% beobachtet. Auch in der Studie D1346C00011 zeigte die Mehrheit der Patientinnen und Patienten eine deutliche Reduktion des Tumorzvolumens. Die beste erreichte prozentuale Volumenreduktion der Zielläsion betrug -34,48 % (Prüfarztbeurteilung) bzw. -33,09 % (ICR-Beurteilung). Eine Reduktion des Tumorzvolumens von mehr als 20 %</p>	<p>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.</p>



Stellungnehmer: Alexion

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde von 87,5 % (Beurteilung des Prüfarztes) bzw. 75,0 % (Beurteilung des ICR) der Studienpopulation erreicht.</p> <p>Beide Studien wurden durch den G-BA nicht als bewertungsrelevant eingestuft. Aus Sicht von Alexion unterstützen beide Studien den in der SPRINT-Studie beobachteten Effekt und sind als <b>weitere Evidenz für den Zusatznutzen von Selumetinib</b> zumindest ergänzend zu berücksichtigen.</p>	
<p><b>Design, Durchführung und Analyse der SPRINT-Studie durch NCI-POB</b></p> <p>Für die Nutzenbewertung von Selumetinib nach Ablauf der Befristung im Anwendungsgebiet „Monotherapie bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)“ hat die Alexion Pharma Deutschland GmbH drei klinische Studien vorgelegt. Der G-BA erachtet in seiner Nutzenbewertung vom 02. Oktober 2023 nur die Studie SPRINT als bewertungsrelevant.</p> <p>Die SPRINT-Studie ist eine offene, einarmige, multizentrische Phase-I/II-Studie mit Selumetinib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 2-18 Jahren mit inoperablen, symptomatischen PN bei NF1.</p> <p>Selumetinib ist die erste zugelassene zielgerichtete Therapie für Patientinnen und Patienten mit inoperablen symptomatischen PN, welche auch die kausale Ursache der Erkrankung adressiert. Angesichts des frühzeitigen Behandlungsbedarfs aufgrund des progressives Zellwachstums wäre eine Placebo-kontrollierte Studie für die vorliegende pädiatrische Patientenpopulation nicht sachgerecht gewesen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Alexion

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die vor diesem Hintergrund entwickelte SPRINT-Studie wurde vom National Cancer Institute (NCI), Pediatric Oncology Branch (POB) koordiniert und vom Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) gesponsert. Das Studienprotokoll wurde von den Prüfern des NCI entwickelt und verfasst (7). AstraZeneca hatte keinen Einfluss auf die Patientenrekrutierung, Datenanalyse oder Manuskripterstellung (8).</p> <p>Die Rolle von AstraZeneca beschränkte sich im Wesentlichen auf die Bereitstellung der Studienmedikation und die finanzielle Unterstützung der Durchführung dieser klinischen Studie. Im Gegensatz zu klinischen Studien, die vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführt werden, fehlt damit der direkter Zugriff auf die Datenbasis und die damit verbundene Möglichkeit ergänzender Analysen. Trotz der Bemühungen von Alexion, alle Anforderungen des G-BA zu erfüllen, liegt dies <b>nicht vollständig im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers</b>. Die Alexion Pharma Deutschland GmbH hat dem G-BA die in dieser Situation maximal möglichen Auswertungen vorgelegt, um den Analyseanforderungen und Rückfragen des G-BA gerecht zu werden.</p>	<p>Selumetinib umfasst sind. Insgesamt wurden 50 Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche in die Phase II für das Stratum 1 eingeschlossenen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21 3ff.; 32-38	<p><b>Patientenrelevanz des Endpunktes Reduktion des Tumorvolumens</b></p> <p><u>Position des G-BA</u></p> <p>„Veränderung des Tumorvolumens“</p> <p>Der Endpunkt „Veränderung des Tumorvolumens“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Der Endpunkt wird aus Transparenzgründen im Anhang dargestellt.“</p> <p>„Die Erhebung des Endpunkts „Veränderung des Tumorvolumens“ operationalisiert mittels bildgebender Verfahren wird nicht als unmittelbar patientenrelevant angesehen. Durch das Volumen, welches die PN einnehmen, können je nach Lokalisation eine Vielzahl von Symptomen ausgelöst werden, welche die Patientinnen und Patienten im Alltag sehr stark funktional einschränken und psychisch belasten können, z.B. durch zum Teil deutlich sichtbare Entstellungen. Die Erhebung erfolgt jedoch nicht in Zusammenhang einer für die Patientin oder den Patienten spürbaren Symptomatik und es werden nicht alle (klinisch relevanten) PN in der Betrachtung berücksichtigt.“</p> <p><u>Position der Alexion Pharma Deutschland GmbH</u></p>	<p><i>Veränderung des Tumorvolumens</i></p> <p>Der Endpunkt Veränderung des Tumorvolumens 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.</p> <p>Der Endpunkt „Veränderung des Tumorvolumens“ 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 Tumorgöße relevant reduziert wird.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine Nichtberücksichtigung der Tumorzvolumenreduktion als patientenrelevanter Endpunkt per se ist weder medizinisch begründet noch konsistent mit den Entscheidungen des G-BA im Rahmen der Erstbewertung von Selumetinib (1). Das Therapieziel „Reduktion des Tumorzvolumens“ ist <b>in der vorliegenden Operationalisierung konsistent zum bisherigen Beschluss des G-BA</b>, und weiterhin als patientenrelevanter Endpunkt per se zu betrachten.</p> <p>Die Schlussfolgerung des G-BA in den Tragenden Gründen zum Beschluss der Erstbewertung von Selumetinib ist aus Sicht von Alexion weiterhin gültig und wird durch die erhöhte Aussagesicherheit infolge des neuen Datenschnitts zur SPRINT-Studie sowie der Evidenz aus zwei weiteren Studien bestätigt: „Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung des therapeutischen Nutzens für die Behandlung mit Selumetinib im Hinblick auf eine relevante Reduktion des Tumorzvolumens feststellen.“ (1).</p> <p>Begründung:</p> <p><u>1. Medizinische Rationale</u></p> <p>PN sind durch ein progressives, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum gekennzeichnet. Das Zellwachstum korreliert negativ mit dem Alter der Betroffenen (9). Die Mehrzahl</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für</p>

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der PN wächst im Verlauf der Erkrankung kontinuierlich. Ein besonders schnelles Wachstum ist vor allem bei jüngeren Kindern zu beobachten (10, 11). Die NF1-PN entwickeln sich meist bereits im frühen Kindesalter. Bei dieser Patientengruppe kann das Tumolvolumen sehr schnell zunehmen (bis zu &gt; 20 % p.a.), wobei Volumina von bis zu 4 Litern bei einem einzelnen PN erreicht werden können (9, 11).</p> <p>Mit zunehmendem Volumen der PN steigt der Einfluss auf die Morbidität (11, 12). Die aufgrund der Raumforderung durch die PN verursachte heterogene Symptomatik kann die Patientinnen und Patienten körperlich stark einschränken und psychisch belasten (11-13). Exemplarisch sind die massiven Entstellungen zu nennen, von denen ein Großteil der Patientinnen und Patienten betroffen ist (11, 14).</p> <p>Entsprechend wurde die therapiebedingte Reduktion sichtbarer Tumore bzw. Läsionen in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu anderen Wirkstoffen durch den G-BA als patientenrelevant eingestuft (3, 15, 16).</p> <p>Auch in der aktuellen Nutzenbewertung zu Selumetinib erkennt der G-BA die Tumolvolumenreduktion, konsistent mit der Erstbewertung, als Therapieziel an: „Eine Volumenreduktion der Tumore wird im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch als Therapieziel betrachtet, da diese die relevante Ausprägung der</p>	<p>die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumolvolumens feststellen.</p>

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erkrankung darstellen und ursächlich sind für eine ggf. bestehende Symptomatik mit Funktionseinschränkungen sowie mit Entstellung einhergehen können“ (17).</p> <p>Eine spontane Reduktion des Volumens von PN bei Kindern und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen PN wurde bislang weder in klinischen Studien (11, 18) noch in der Praxis durch Fachärzte beobachtet (19). Es ist sehr unwahrscheinlich, dass sich die mit PN verbundenen Symptome spontan zurückbilden, wenn sie einmal aufgetreten sind (11, 20, 21). Auch der G-BA konstatiert in den Tragenden Gründen des Beschlusses zur initialen Nutzenbewertung von Selumetinib, dass im natürlichen Krankheitsverlauf mit hinreichender Sicherheit im AWG keine Spontanremission auftritt (1).</p> <p>Eine Reduktion des Tumolvolumens verhindert eine Verschlimmerung der Erkrankung. Dies trägt zu einer Verbesserung der Symptomatik bei. Bei frühzeitiger Reduktion bzw. Stabilisierung kann das Auftreten der mit dem Volumenwachstum einhergehenden Symptomatik verhindert werden. Dieser Therapieeffekt ist mit Skalen oder Fragebögen zur Erfassung der Morbidität nur bedingt abbildbar, da durch eine Reduktion oder Stabilisierung des Tumolvolumens die entsprechenden Symptome nicht oder nur in begrenztem Maße auftreten.</p>	

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies spiegelt sich in den Ergebnissen des Stratums 2 der SPRINT-Studie wider. Hier wurde das Tumoransprechen bei Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet untersucht, die zu Behandlungsbeginn keine klinisch relevanten Symptome aufwiesen. Insgesamt sprachen 72 % der Patientinnen und Patienten auf die Behandlung mit Selumetinib an, d.h. das Volumen der Zielläsion reduzierte sich um <math>\geq 20\%</math>. Dabei zeigte sich bei den zu Behandlungsbeginn weitgehend asymptomatischen Patientinnen und Patienten kein Hinweis auf ein Auftreten oder eine Verschlechterung in den patientenberichteten oder funktionalen Endpunkten im Vergleich zum Studienbeginn (22).</p> <p><u>2. Unveränderte Operationalisierung des Endpunktes</u></p> <p>Die Kritik des G-BA in der aktuellen Nutzenbewertung bezieht sich damit im Wesentlichen auf die <b>Operationalisierung</b> des Endpunktes mittels bildgebender Verfahren ohne Zusammenhang mit einer für die Patienten und Patientinnen spürbaren Symptomatik. Die <b>Operationalisierung</b> der Veränderung des Tumolvolumens in der vom NCI-POB entwickelten und durchgeführten SPRINT-Studie ist jedoch <b>gegenüber der Erstbewertung von Selumetinib unverändert:</b></p> <p><i>Operationalisierung der Volumenänderung im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers bei Erstbewertung (23)</i></p>	

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Erhebung des Endpunkts</i></p> <p>Um das Ansprechen der Zielläsion zu erfassen und zu charakterisieren, wurden in der SPRINT-Studie die prozentuale Volumenänderung der Zielläsion, die objektive Ansprechrate, die Zeit bis zum Ansprechen, die Dauer des Ansprechens und das beste Gesamtansprechen erhoben.</p> <p>In der SPRINT-Studie wurden die volumetrischen MRT-Scans mittels einer automatisierten Methode zentral am <i>Pediatric Oncology Branch</i> des <i>National Cancer Institute</i> (NCI POB) ausgewertet. Das Volumen der Zielläsion wurde anhand der <i>Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis</i> (REiNS)-Kriterien [5] evaluiert. Diese Kriterien wurden angewandt, um das Ansprechen oder die Progression der Zielläsion zu bestimmen. Eine 20 %ige Volumenveränderung des PN entsprach einem Ansprechen (Volumenverringern) bzw. einer Progression (Volumenzunahme)<sup>18</sup>.</p> <p><i>Operationalisierung der Volumenänderung im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers bei der aktuellen Bewertung (24)</i></p> <p>Um die Wirksamkeit von Selumetinib in Bezug auf die Zielläsion zu erfassen und zu charakterisieren, wurde in der Studie SPRINT die prozentuale Volumenänderung der Zielläsion anhand eines volumetrischen MRT-Scans mittels einer automatisierten Methode zentral am NCI-POB ausgewertet. Das Volumen der Zielläsion wurde anhand der Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)-Kriterien bewertet (32).</p> <p>Als Zielläsion wurde die klinisch relevanteste PN definiert, die für eine volumetrische MRT-Analyse zugänglich war. Für jeden</p>	



Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten wurde bei Screening durch denselben Prüfarzt die Angemessenheit der MRT-Bildgebung sowie der Ziel-PN bestätigt.</p> <p>Die Messung der Zielvolumenänderung unterscheidet sich somit <b>nicht</b> vom entsprechenden Vorgehen bei der Erstbewertung von Selumetinib. Eine Änderung der Bewertungspraxis für diesen Endpunkt gegenüber der Erstbewertung ist damit nicht weder sachgerecht noch medizinisch nachvollziehbar.</p>	
S.22 30 S. 24 29f.	<p><b>Veränderung des Tumolvolumens um 20 % als Responsekriterium</b></p> <p><u>Position des G-BA</u></p> <p>Der G-BA stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass die Eignung einer Tumolvolumenreduktion von 20 % als Responsekriterium aufgrund fehlender Validierungsstudien nicht beurteilt werden kann.</p> <p><u>Position der Alexion Pharma Deutschland GmbH</u></p> <p>Die Veränderung des Tumolvolumens um mindestens 20 % wurde sowohl als Responsekriterium für das bestätigte partielle Ansprechen als auch als Schwelle für eine klinische relevante Veränderung des Tumolvolumens herangezogen.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die üblicherweise verwendeten eindimensionalen (RECIST) oder zweidimensionalen (RANO) Methoden zur Messung einer Tumorgößenänderung sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nur sehr bedingt geeignet, da PN in der Regel sehr groß sind und eine sehr komplexe (nicht-sphärische) Form aufweisen (25).</p> <p>Um auch kleine, aber für die Patienten und Patientinnen relevante Veränderungen in der Tumorgöße zuverlässig und reproduzierbar bestimmen zu können, wird das Ansprechen bzw. die Veränderung des Tumolvolumens in der SPRINT-Studie anhand von volumetrischen MRT-Scans bewertet und mittels einer automatisierten Methode zentral am NCI-POB ausgewertet. Die hohe Inter- und Intra-Rater-Reliabilität dieser Methode wird bei Solomon et al. beschrieben (25).</p> <p>Als Zielläsion wurde die klinisch relevanteste PN definiert, die für eine volumetrische MRT-Analyse zugänglich war. Für jeden Patienten wurde bei Screening durch denselben Prüfarzt die Angemessenheit der MRT-Bildgebung sowie der Ziel-PN bestätigt.</p> <p>Die Veränderung des Volumens der Zielläsion wurde anhand der Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)-Kriterien evaluiert. Diese Kriterien bzw. die Relevanzschwelle von 20 % wurden von klinischen Experten entwickelt, da es bisher keine Bewertungs- bzw. Relevanzkriterien</p>	

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Veränderung des Tumorumfanges gab. Es handelt sich um eine Empfehlung zur Messung und Bewertung der Tumorumfangveränderung, die speziell für den vorliegenden Anwendungsbereich entwickelt wurde. (26, 27).</p> <p>Die Anwendung der REiNS-Empfehlungen entspricht dem etablierten Vorgehen zur Messung der Tumorumfänge und zur Bewertung von Veränderungen spezifisch für das vorliegende Anwendungsgebiet (26, 27). Entsprechend ist das NCI-POB diesem methodischen Standard bei der Konzeption und Durchführung gefolgt. Das Vorgehen in der SPRINT-Studie entspricht dem wissenschaftlichen Standard im vorliegenden Anwendungsgebiet. Daraus folgt die Annahme einer Umfangänderung von mindestens 20 % als bewertungsrelevante Schwelle für eine klinisch bedeutsame Veränderung des Tumorumfanges. Die Veränderung des Tumorumfanges um mindestens 20 % ist daher aus Sicht von Alexion als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung von Selumetinib im vorliegenden Anwendungsgebiet uneingeschränkt geeignet.</p>	

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.41 19f. 43ff.	<p><b>Symptomcheckliste</b></p> <p><u>Position des G-BA</u></p> <p>„Der Endpunkt „Symptomcheckliste“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Operationalisierung ergänzend berücksichtigt.“</p> <p>„Die Operationalisierung ist nur zum Teil nachvollziehbar. Es ist unklar, anhand welcher Kriterien entschieden wurde, ob die Teilnehmenden selbst die Symptomcheckliste ausfüllten oder eine Checkliste von Eltern/Betreuungsperson ausgefüllt wurde.“</p> <p><u>Position der Alexion Pharma Deutschland GmbH</u></p> <p>Die Symptome, unter denen die Patientinnen und Patienten mit PN leiden, sind sehr heterogen. In der SPRINT-Studie wurden verschiedene Symptome mit Hilfe einer Symptomcheckliste erhoben. Wie aufgrund der Indikation zu erwarten, wiesen die Patientinnen und Patienten zu Baseline eine heterogene Verteilung der verschiedenen Symptome auf. Anhand der Symptomcheckliste wurde angegeben, wie stark die einzelnen Symptome die Patientinnen und Patienten in den letzten zwei Wochen belasteten.</p> <p>Die Symptomcheckliste wurde von den Patientinnen und Patienten oder stellvertretend von ihren Eltern ausgefüllt. Angesichts der Heterogenität der Symptome und des Altersspektrums von 2-</p>	<p>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 Tumolvolumen auf Symptomatik, körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe lassen sich allerdings keine validen Aussagen ableiten.</p>

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>18 Jahren ist eine ex-ante Definition, welches Symptom in welchem Alter selbst- oder elternberichtet dokumentiert werden soll, nicht realistisch. Die durch das NCI-POB gewählte Vorgehensweise, „Symptom checklist to be completed by Patient if able, otherwise completed by the Parent/Guardian“ entspricht somit den Charakteristika der Erkrankung und dem pädiatrischen Anwendungsgebiet (7). Die Checkliste wurde zu jedem Erhebungszeitpunkt durch die gleiche Person ausgefüllt, was die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht.</p> <p>Als Signifikanzschwelle für eine klinisch relevante Verbesserung oder Verschlechterung im Vergleich zu Baseline wurde eine Responseschwelle von 15 % der Skalenspannweite gemäß Modulvorlage herangezogen. Für mindestens 80 % der Patientinnen und Patienten liegen konsistent Angaben zu mindestens einem Symptom für die Checkliste vor. Bei der letzten Erhebung vor dem aktuellen Zeitpunkt hatten 71 % der Patientinnen und Patienten noch alle Fragen beantwortet. Bei allen vorherigen Erhebungen lag der entsprechende Anteil bei 94 % bis 100 %.</p> <p>In der aktuellen Bewertung von Selumetinib bestätigt der G-BA die Patientenrelevanz des Endpunkts „Symptomcheckliste“, dessen Validität sowie die Angemessenheit der Responderdefinition. Im</p>	

Stellungnehmer: Alexion

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gegensatz zur Erstbewertung wird die Symptomcheckliste jedoch nur „ergänzend“ berücksichtigt.</p> <p>Aus Sicht von Alexion ist diese Herabstufung des Endpunkts im Vergleich zur Erstbewertung nicht angemessen. Vor dem Hintergrund des spezifischen Anwendungsgebiets sollte die Symptomcheckliste weiterhin als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden, da sie die von den Patienten und Patientinnen unmittelbar wahrgenommenen Symptome abbildet.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1)). [online]. Stand: 03.02.2022. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03\\_AM-RL-XII\\_Selumetinib\\_D-714\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf) [Zugriff: 18.10.2023]. 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). CHMP Assessment Report. Koselugo – EMA/549867/2021. [online]. Stand: 22.04.2021. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/koselugo-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Zugriff: 06.03.2023]. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib [online]. Stand: 06.02.2014. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06\\_AM-RL-XII\\_Vismodegib\\_2013-08-15-D-069\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf) [Zugriff: 23.10.2023]. 2014.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Vismodegib. [online]. Stand: 04.08.2016. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3921/2016-08-04\\_AM-RL-XII\\_Vismodegib\\_D-213\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3921/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_TrG.pdf) [Zugriff: 23.10.2023]. 2016.
5. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: NCT04495127. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Japanese Paediatric Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable and Symptomatic Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 26.04.2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04495127> [Zugriff: 23.10.2023]. 2023.
6. AstraZeneca. ClinicalTrials.gov: NCT04590235. A Phase 1 Open Label Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of Selumetinib, a Selective Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor, in Chinese Paediatric and Adult Subjects With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN) [online]. Stand: 14.08.2023. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04590235?term=D1346C00011&draw=2&rank=1> [Zugriff: 23.10.2023]. 2023.
7. AstraZeneca. Clinical Study Protocol - SPRINT: A Phase I/II Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase (MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244; HYD Sulfate) in Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN). 11-C-0161 R. Stand: 17.04.2020. 2020.
8. Gross, A. M., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A., Whitcomb, P. et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. The New England journal of medicine 2020; 382(15): 1430-1442.

9. Akshintala, S., Baldwin, A., Liewehr, D. J., Goodwin, A., Blakeley, J. O. et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro-oncology* 2020; 22(9): 1368-1378.
10. Dombi, E., Solomon, J., Gillespie, A. J., Fox, E., Balis, F. M. et al. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology* 2007; 68(9): 643-7.
11. Gross, A. M., Singh, G., Akshintala, S., Baldwin, A., Dombi, E. et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro-oncology* 2018; 20(12): 1643-1651.
12. Wolters, P. L., Burns, K. M., Martin, S., Baldwin, A., Dombi, E. et al. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *Am J Med Genet Part A* 2015; 167A(9): 2103-13.
13. Koerling, A.-L. No friends 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2020; 15(1): 50.
14. Ferner, R. E., Huson, S. M., Thomas, N., Moss, C., Willshaw, H. et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007; 44(2): 81-8.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Propranolol [online]. Stand: 19.02.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3117/2015-02-19\\_AM-RL-XII\\_Propranolol\\_2014-09-01-D-128\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3117/2015-02-19_AM-RL-XII_Propranolol_2014-09-01-D-128_TrG.pdf) [Zugriff: 23.10.2023]. 2015.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ingenolmebutat (Aufhebung des Beschlusses vom 21. Februar 2019) [online]. Stand: 20.08.2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6790/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Ingenolmebutat\\_D-378\\_Aufhebung-Beschluss-21-02-2019\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6790/2020-08-20_AM-RL-XII_Ingenolmebutat_D-378_Aufhebung-Beschluss-21-02-2019_TrG.pdf) [Zugriff: 23.10.2023]. 2020.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Selumetinib. Nutzenbewertung nach Fristablauf [online]. Stand: 02.10.2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6801/2023-07-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Selumetinib\\_D-959.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6801/2023-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Selumetinib_D-959.pdf) [Zugriff: 18.10.2023]. 2023.
18. Needle, M. N., Cnaan, A., Dattilo, J., Chatten, J., Phillips, P. C. et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the Children's Hospital of Philadelphia experience, 1974-1994. *The Journal of pediatrics* 1997; 131(5): 678-82.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. Stand: 21.12.2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-726/2021-12-21\\_Wortprotokoll\\_Selumetinib\\_D-714.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-726/2021-12-21_Wortprotokoll_Selumetinib_D-714.pdf) [Zugriff: 23.10.2023]. 2021.



20. Anderson, J. L., Gutmann, D. H. Neurofibromatosis type 1. Handbook of clinical neurology 2015; 132: 75-86.
21. Jensen, S. E., Patel, Z. S., Listernick, R., Charrow, J., Lai, J. S. Lifespan Development: Symptoms Experienced by Individuals with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibromas from Childhood into Adulthood. Journal of clinical psychology in medical settings 2019; 26(3): 259-270.
22. Gross, A. M., Glassberg, B., Wolters, P. L., Dombi, E., Baldwin, A. et al. Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity. Neuro-oncology 2022; 24(11): 1978-1988.
23. Alexion Pharma Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Selumetinib (Koselugo®). Modul 4A [online]. Stand: 12.08.2021. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5015/2021\\_08\\_12\\_Modul4A\\_Selumetinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5015/2021_08_12_Modul4A_Selumetinib.pdf) [Zugriff: 23.10.2023]. 2021.
24. Alexion Pharma Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Selumetinib (Koselugo®). Modul 4A [online]. Stand: 30.06.2023. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6799/2023\\_06\\_30\\_Modul4A\\_Selumetinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6799/2023_06_30_Modul4A_Selumetinib.pdf) [Zugriff: 18.10.2023]. 2023.
25. Solomon, J., Warren, K., Dombi, E., Patronas, N., Widemann, B. Automated detection and volume measurement of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1 using magnetic resonance imaging. Comput Med Imaging Graph 2004; 28(5): 257-65.
26. Dombi, E., Ardern-Holmes, S. L., Babovic-Vuksanovic, D., Barker, F. G., Connor, S. et al. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. Neurology 2013; 81(21 Suppl 1): S33-40.
27. Widemann, B., Plotkin, S. Consensus for NF clinical trials: Recommendations of the REiNS collaboration (Supplement II). Neurology 2016; 87: S1-S3.

## 5.2 Stellungnahme Professor Rosenbaum

Datum	<i>17.10.2023</i>
Stellungnahme zu	<i>Selumetinib/Koselugo - 2023-07-01-D-959</i>
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum</i> Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Sana Kliniken Duisburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur vorhergehenden Nutzenbewertung des G-BA (Selumetinib – 2021-08-15-D-714) hatte ich am 02.12.2021 bereits Stellung genommen und dies auch in der mündlichen Anhörung am 21.12.2021 dargelegt.</p> <p>Ich beschäftige mich seit 1993 wissenschaftlich und klinisch mit der NF1 und habe über biologische Grundlagen der Neurofibrom-Entstehung habilitiert. An der Kinderklinik der Sana Kliniken Duisburg betreue ich in unserer „NF-Ambulanz“ über 1000 Kinder und Jugendliche mit NF1 aus dem ganzen Bundesgebiet und verfüge daher nicht nur über detaillierte Kenntnisse des Krankheitsbildes, sondern auch der Versorgungsrealität für NF1-Patienten in Deutschland. Vor diesem Hintergrund möchte ich als klinischer Experte zu der aktuellen Nutzenbewertung Stellung nehmen, da sie aus meiner Sicht erneut die Lebenssituation vieler NF1-Patienten nicht adäquat abbildet.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>1. Selumetinib-Therapie in der konkreten Versorgungssituation in Deutschland</b></p> <p>Seit Zulassung des Medikaments Selumetinib haben wir an der Kinderklinik der Sana Kliniken Duisburg 26 Patienten im Rahmen der offiziellen Indikation mit Selumetinib behandelt (Stand 10/2023). Damit sind wir das Zentrum mit der größten Erfahrung in der Anwendung dieses Medikaments in Deutschland. Da einige Patienten bereits vor</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassung des Medikaments Selumetinib nach vorheriger Genehmigung durch die zuständige Krankenkasse „off label“ mit dem MEK-Inhibitor Trametinib behandelt wurden, überblicken wir Therapieverläufe von bis zu 5 Jahren. Unsere Therapieergebnisse werten wir fortlaufend aus und habe diese erstmals 2022 veröffentlicht<sup>5</sup>. Eine Auswertung zum letzten Datenschnitt im Juni 2023 wurde als Kongressbeitrag präsentiert<sup>4</sup>.</p> <p>Unsere Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. 71 % der Patienten zeigen eine Tumorzellenreduktion von durchschnittlich 23% (entspricht den SPRINT-Daten), die über einen mehrjährigen Verlauf gehalten werden kann</li> <li>b. Nur bei 2/26 Patienten musste die Therapie bislang aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig beendet werden.</li> <li>c. Das Nebenwirkungsspektrum entspricht den veröffentlichten Studiendaten. Nebenwirkungen sind bei Jugendlichen stärker ausgeprägt als bei Kleinkindern</li> </ul>	
<p><b>2. Tumorzellenreduktion als aussagekräftiger Surrogatparameter</b></p> <p>Die Tumorzellenreduktion wird in der Nutzenbewertung des GBA als Surrogatparameter des Therapieerfolgs nicht anerkannt. Dies ist aus den folgenden Gründen nicht nachvollziehbar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Die Tumorzellenreduktion ist mit geringen methodischen Schwankungen „objektiv“ bestimmbar und kann unabhängig von Patientenalter, Tumorzellengröße u. –lokalisierung,</li> </ul>	<p><i>Veränderung des Tumorzellenvolumens</i></p> <p>Der Endpunkt Veränderung des Tumorzellenvolumens 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.</p> <p>Der Endpunkt „Veränderung des Tumorzellenvolumens“ wird als patientenrelevanter Endpunkt erachtet, da in der vorliegenden</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tumorbedingten Beeinträchtigungen etc. ermittelt werden. Sie bietet daher als einziger Parameter die Möglichkeit einer statistisch signifikanten Aussage über den Therapieerfolg.</p> <p>b. Alle anderen Selumetinib-Wirkungen sind nur auf Basis des einzelnen Patienten zu erfassen und ermöglichen aufgrund der geringen Patientenzahl und der individuell unterschiedlichen Symptomatik keine statistisch signifikante Aussage.</p> <p>c. Der Zusammenhang zwischen der Größe eines plexiformen Neurofibroms und dem Ausmaß der individuellen Beeinträchtigung ist in der Literatur gut belegt<sup>2,3</sup>.</p>	<p>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 Tumorgöße relevant reduziert wird.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges feststellen.</p>
<p><b>3. Beispiele aus meiner klinischen Praxis</b></p> <p><b>Beispiel 1</b></p> <p>Patient N.H, weiblich, *2012, familiäre NF1, plexiformes Neurofibrom der Zunge, Halsweichteile und des Mediastinums mit Kompression von Luftröhre und Bronchien, Schluckbeschwerden und Atemaussetzern.</p> <p>07/2013 – 09/2014 Experimentelle Interferon-Therapie</p> <p>11/2013 Anlage einer PEG-Sonde zur künstlichen Ernährung</p> <p>Ab 01/2014 Nächtliche CPAP-Atemhilfe</p> <p>01/2017 – 01/2023 Trametinib-Therapie (off label)</p> <p>2021 Resektion eines prominenten zervikalen Neurofibromknotens</p> <p>04/2022 PEG-Entfernung</p> <p>2022 Beendigung der CPAP-Atemhilfe</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>02/2023 Wechsel von Trametinib auf eine Selumetinib-Therapie</p> <p>Dieses Beispiel zeigt, dass die medikamentöse Tumorzvolumenreduktion eine Beendigung der künstlichen Ernährung und der Atemunterstützung ermöglicht hat. Darüber hinaus war nach medikamentöser Tumorzvolumenreduktion eine chirurgische Tumorteilresektion möglich, die zuvor als nicht durchführbar erachtet wurde. Bei dieser Patientin hat somit einerseits die Tumorzvolumenreduktion per se schon zu einer deutlichen Verbesserung der Lebenssituation geführt, andererseits hatte sie im Sinne einer adjuvanten Therapie Bedeutung für das weitere Vorgehen.</p> <p><b>Beispiel 2</b></p> <p>Patient J.G., männlich, *2019, familiäre NF1, plexiformes Neurofibrom zervikal links mit Kompression des Kehlkopfes, zunehmende Behinderung von Schlucken und Atmung. Ohne medikamentöse Therapieoption wäre es bei diesem Patienten zu einem ähnlichen Verlauf gekommen wie im Beispiel 1, als die MEK-Inhibitortherapie noch nicht verfügbar war. In diesem Fall konnte jedoch durch frühzeitige Selumetinib-Therapie (06/2021) das Neurofibrom um 21,6% (Stand 04/2023) reduziert werden, so dass eine Verschlechterung der o.a. Symptomatik bislang ausgeblieben ist. Wir erwarten eine weitere</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verkleinerung des Tumors unter fortgesetzter Therapie und entsprechende Reduktion der o.a. Symptome.</p> <p>Der Vergleich der Beispiele 1 und 2 verdeutlicht, welchen Unterschied die Verfügbarkeit einer medikamentösen Tumorzunahmereduktion macht, da maschinelle Atemunterstützung oder künstliche Ernährung auf diese Weise verhindert werden können.</p> <p><b>Beispiel 3</b></p> <p>Patient J.B., *2018, familiäre NF1, plexiformes Neurofibrom der Prostata und Blase. Das Neurofibrom engt den Blasen Hals ein. Subjektiv ist der Patient noch beschwerdefrei, sonographisch lässt sich aber eine Blasenentleerungsstörung mit Restharnbildung nachweisen. Eine chirurgische Entfernung des Neurofibroms ist aufgrund des hohen Risikos einer postoperativen Blasenfunktionsstörung mit Harninkontinenz nicht möglich. Vor Therapiebeginn konnte MR-volumetrisch über einen Zeitraum von 12 Monaten ein Wachstum des Neurofibroms von 24% nachgewiesen werden. Bei weiterer Größenzunahme (die in diesem Lebensalter wahrscheinlich ist<sup>1</sup>) muss von einer zunehmenden Behinderung des Harnabflusses ausgegangen werden. Dagegen würden ein Stopp des Tumorwachstums und erst recht eine Tumorzunahmereduktion einen ungehinderten Harnabfluss gewährleisten und einen operativen Eingriff überflüssig machen.</p>	



Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Schlussfolgerung aus den o.a. Beispielen</b></p> <p>Für die o.a. Patienten stellt die medikamentöse Verkleinerung eines plexiformen Neurofibroms durch Selumetinib die einzige Therapiemöglichkeit dar. Die Tumorzvolumenreduktion ist hier nicht nur Surrogatparameter, sondern hat einen ganz klaren individuellen Nutzen. Wie dargestellt, kann die Größenreduktion eines plexiformen Neurofibroms Folgeeingriffe überflüssig machen oder solche Eingriffe überhaupt erst ermöglichen, sie kann zu geringeren Schmerzen, reduzierter Entstellung oder Wiederherstellung bestimmter Körperfunktionen führen und so die Lebenssituation für die Betroffenen spürbar verbessern. Ich bin überzeugt, dass mit Selumetinib dem Bedürfnis vieler Patienten nach einer die eigene Lebensqualität verbessernden Therapie entsprochen wird.</p>	<p>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.</p> <p>In der Studie SPRINT wurden bis zum Datenschnitt vom 29. März 2019 keine Todesfälle beobachtet.</p> <p>Für den Endpunkt „Veränderung des Tumorzvolumens“ zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert eine relevante Reduktion des Tumorzvolumens. 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 Tumorzvolumens 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 Tumorzvolumens feststellen.</p> <p>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 Tumorzvolumenänderungen auf Symptomatik, körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen und die</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe lassen sich keine validen Aussagen ableiten.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen traten unter Selumetinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Da eine Kontrollgruppe fehlt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau wird für Selumetinib ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Die Aussagesicherheit wird in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

## Literaturverzeichnis

1. **Akshintala S**, Baldwin A, Liewehr DJ et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol* 2020 Sep;22(9):1368-137
2. **Gross AM**, Singh G, Akshintala S et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2018 Nov 12; 20(12):1643-1651
3. **Nguyen R**, Kluwe L, Fuensterer C et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr* 2011 Oct;159(4):652-655.e2
4. **Rosenbaum T**, Dürr V, Vaassen P. MEK inhibition in NF1-associated plexiform neurofibromas: 5-years experience in a tertiary treatment center in Germany. *Neurofibromatosis conference 2023*; 23 June 2023, Scottsdale/USA
5. **Vaassen P**, Dürr N, Rosenbaum T. Treatment of plexiform neurofibromas with MEK Inhibitors. First results with a new therapeutic option. *Neuropediatrics* 2022 Feb; 53(1):52-60

### 5.3 Stellungnahme PD Dr. Farschtschi

Datum	<< 17.10.2023 >>
Stellungnahme zu	Selumetinib/Koselugo; 2023-07-01-D-959
Stellungnahme von	<i>PD Dr. med. Said Farschtschi, Kopf- und Neurozentrum, Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzen von Selumetinib bei Patient:innen mit Neurofibromatose Typ 1 (Kinder und Jugendliche)</p> <p>Ich leite das NF-Zentrum Hamburg, in dem ca. 1200 bis 1500 Patient:innen mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) und Schwannomatose behandelt werden. Ca. 90% der Patient:innen leiden an einer NF1, davon wiederum sind ca. die Hälfte Kinder und Jugendliche. Gleichzeitig bin ich seit 2017 Vorsitzender des Bundesverbandes Neurofibromatose und damit Vertreter der größten deutschen Patientenvereinigung mit über 2000 betroffenen Familien.</p> <p>Die Neurofibromatose Typ 1 ist eine seltene (Definition seltener als 1:2000 bzw. 5:10.000 s. Orphanet, BfArM; 1-2) monogenetisch verursachte Multisystem-Tumorprädispositions- und Fehlbildungserkrankung. Die NF1 hat eine Inzidenz von 1.2500 bis 1:3000 (3) und liegt damit im oberen Bereich der seltenen Erkrankungen. Dabei stellt die NF1 zum einen trotz ihrer Seltenheit die häufigste monogenetische neurologische Erkrankung dar, zum anderen ist es die Erkrankung mit der kumulativ höchsten Tumorlast im menschlichen Körper (4). Die Erkrankung wird monogenetisch vererbt (ein Gen ist verantwortlich), tritt jedoch mit einer Spontanmutationsrate von 50% neu auf. Die Penetranz ist vollständig (Alle Genträger sind betroffen), jedoch ist die Expressivität extrem variabel (Übersicht hierzu in 5). Dies bedeutet, dass das klinische Spektrum der Erkrankung extrem breit ist.</p> <p>Auftreten können neuropsychologische Defizite (Aufmerksamkeitsdefizit, Teilleistungsstörung, Intelligenzminderung bis zur mentalen Retardierung, Autismus), Knochenstoffwechsel- und</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>strukturstörungen (Osteopenie bis zur Osteoporose, Knochenfibrome, Knochenzysten, Knochendysplasien wie Skoliose, Pseudarthrosen, Keilbeindysplasien, etc.), namensgebende Neurofibrome (als noduläre kutane, subkutane oder plexiforme Neurofibrome), andere Tumorentitäten (Phäochromozytome, Gastrointestinale Stromatumoren (GIST), Astrozytome, etc.), eine höhere Inzidenz von Krebserkrankungen (Mammakarzinom 15-fach erhöht, auch bei Männern, MPNST) sowie eine höhere Inzidenz vaskulärer Ereignisse (Schlaganfall, Herzinfarkt) in Folge einer erkrankungsspezifischen Vaskulopathie (Nierenarterienstenosen, Aneurysmen, Atherosklerose, etc.). Die Lebenserwartung ist insgesamt im Schnitt um ca. 15 Jahre reduziert, maßgeblich durch eine Malignisierung plexiformer Neurofibrome (PNF) zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST; Lebenszeitrisiko bis zu 15%) sowie durch vaskuläre Ereignisse. PNF sind embryonal angelegt, zeigen jedoch ein lebenslanges, netzartig-verdrängendes, teilweise auch infiltratives Wachstum und führen so mitunter zu Schmerz, Entstellung und neurologischen Funktionseinschränkungen.</p>	
<p>PNF stellen ein häufiges Symptom innerhalb der Erkrankung dar, ca. 50% aller Patient:innen sind betroffen. Erfahrungen unseres Zentrums (unveröffentlichte Daten) zeigen, dass ca. 1/3 der PNF im Kindesalter symptomatisch ist, wohingegen über 2/3 im Erwachsenenalter klinisch o.g. Beschwerden verursachen. Dies zeigt, dass diese primär gutartigen Tumore im Verlauf der Erkrankung abhängig von ihrem Größenwachstum auch eine erhebliche klinische Dynamik aufweisen. Chirurgisch lassen sich viele dieser Tumore nicht ohne erheblichen Schaden bzw. Mutilation vollständig resezeieren, radikale</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgehensweisen verbieten sich jedoch hinsichtlich ihrer biologischen Benignität. Alternative Therapieoptionen existieren nicht.</p> <p>Mit der Zulassung von Selumetinib (Koselugo) in 2021 besteht eine Möglichkeit der medikamentösen Behandlung NF1-assoziiertes PNF. Die Wirksamkeit der Substanz wurde in der SPRINT Studie belegt (6), der Einsatz wird von den neu formulierten europäischen Leitlinien (ERN) für das Management von PNF zusammen mit chirurgischen Eingriffen empfohlen (7). Wirksamkeit und Verträglichkeit wurden in Langzeitbeobachtungen bestätigt (8).</p>	
<p>Aus meiner klinischen Erfahrung ergibt sich eine umschriebene Subgruppe von NF1-Patient:innen mit im Kindesalter progredienten, symptomatischen PNF, die keiner oder nur limitierten chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten zugänglich ist. Hier bestehen keinerlei Therapiealternativen, um die mitunter rasche Entwicklung von schweren und schwersten Einschränkungen und Entstellungen zu verhindern. Neben der Volumenkontrolle gelingt bei diesen Patient:innen häufig auch eine Symptomkontrolle (Schmerz, neurologische Funktionseinschränkung). Eine kritische Phase der Entwicklung ist die Pubertät, hier werden bisweilen zeitlich umschriebene Episoden eines überproportionalen Wachstums der PNF beobachtet. Die Möglichkeit der medikamentösen Behandlung ist hier ein wertvolles Instrument zur Tumor- und Symptomkontrolle, möglicherweise auch, um chirurgische Zugangswege zu erleichtern. Die Volumenreduktion stellt unmittelbar und mittelbar die Grundlage für Symptomlinderung dar. Daten und Handlungsempfehlungen zur optimalen Therapiedauer sowie zu anderen Indikationsgebieten fehlen oder sind unvollständig (Bspw. OPG), ein günstiger Effekt auf gleichzeitig bestehende Manifestationen ist vorstellbar.</p>	<p>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.</p> <p>In der Studie SPRINT wurden bis zum Datenschnitt vom 31. März 2021 keine Todesfälle beobachtet.</p> <p>Für den Endpunkt „Veränderung des Tumolvolumens“ zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn eine relevante Reduktion des Tumolvolumens. 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 Tumolvolumens 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</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Said Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eine Auswirkung auf die Mortalität ist derzeit nicht abschätzbar, da PNF (ohne Transformation in ein MPNST) nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind. Dennoch beherrschen sie die Lebensqualität von Betroffenen in erheblichem Ausmaß, bereits geringe Verbesserungen stellen so langfristig einen unvorstellbaren Nutzen für viele Betroffene dar.</p>	<p>im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumolvolumens feststellen.</p> <p>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 Tumolvolumen auf Symptomatik, körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe lassen sich allerdings keine validen Aussagen ableiten.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Selumetinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.</p> <p>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.</p>



## Literaturverzeichnis

- 1) BfArM - Seltene Erkrankungen
- 2) Orphanet: Über seltene Krankheiten
- 3) Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS: A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in southeast Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet* 1989; 26: 704–11.
- 4) Blakeley JO, Plotkin SR: Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol* 2016; 18: 624–38.
- 5) Farschtschi S, Mautner VF, Lawson McLean AC, Schulz A, Friedrich R, Rosahl SK: The neurofibromatoses. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 354–60. DOI: 10.3238/arztebl.2020.0354
- 6) Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med* 2020; 382(15): 1430-42.
- 7) Carton C, Evans DG, Blanco I, Friedrich RE, Ferner RE, Farschtschi S, Salvador H, Azizi AA, Mautner V, Röhl C, Peltonen S, Stivaros S, Legius E, Oostenbrink R; ERN GENTURIS NF1 Tumour Management Guideline Group. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1. *EClinicalMedicine*. 2023 Jan 13; 56:101818. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101818. PMID: 36684394; PMCID: PMC9845795.
- 8) Gross AM, Dombi E, Wolters PL, Baldwin A, Dufek A, Herrera K, Martin S, Derdak J, Heisey KS, Whitcomb PM, Steinberg SM, Venzon DJ, Fisher MJ, Kim A, Bornhorst M, Weiss BD, Blakeley JO, Smith MA, Widemann BC. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2023 Oct 3; 25(10):1883-1894. doi: 10.1093/neuonc/noad086. PMID: 37115514; PMCID: PMC10547508.

#### 5.4 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	23. Oktober 2023
Stellungnahme zu	Selumetinib (Koselugo®): 2023-07-01-D-959
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Wirkstoff Selumetinib (Koselugo®) (Hartkapseln) ist als Monotherapie zugelassen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1). Am 02. Oktober 2023 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung veröffentlicht.</p> <p>Die Novartis Pharma GmbH (im Folgenden Novartis) nimmt als betroffener pharmazeutischer Unternehmer im Bereich der mutationsbedingten seltenen pädiatrischen Erkrankungen mit heterogenem Phänotyp sowie vielfältigen Symptommanifestationen im Folgenden zur Nutzenbewertung von Selumetinib Stellung.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Nutzenbewertung S. 19-22 [1]	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA berücksichtigt in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt „Veränderung des Tumorvolumens“ nicht, sondern stellt den Endpunkt aus Transparenzgründen lediglich im Anhang dar. Der G-BA erachtet die Erhebung des Endpunkts „Veränderung des Tumorvolumens“ operationalisiert mittels bildgebender Verfahren als nicht unmittelbar patientenrelevant. Weiterhin schreibt der G-BA, dass durch das Volumen, welches die plexiformen Neurofibrome einnehmen, je nach Lokalisation eine Vielzahl von Symptomen ausgelöst werden kann, wodurch die Patientinnen und Patienten im Alltag sehr stark funktional eingeschränkt und psychisch belastet sein können, z. B. durch zum Teil deutlich sichtbare Entstellungen. Weiter erläutert der G-BA, dass die Erhebung des Endpunkts jedoch nicht in Zusammenhang mit einer für die Patientin oder den Patienten spürbaren Symptomatik erfolgt und dass nicht alle (klinisch relevanten) plexiformen Neurofibrome in der Betrachtung berücksichtigt würden.</p> <p>Allerdings führt der G-BA auch auf, dass eine Volumenreduktion der Tumore im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch als Therapieziel betrachtet wird, da diese die relevante Ausprägung der Erkrankung darstellen und ursächlich für eine ggf. bestehende</p>	<p><i>Veränderung des Tumorvolumens</i></p> <p>Der Endpunkt Veränderung des Tumorvolumens 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.</p> <p>Der Endpunkt „Veränderung des Tumorvolumens“ 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 Tumorgröße relevant reduziert wird.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Symptomatik mit Funktionseinschränkungen sind sowie mit Entstellung einhergehen können.</p> <p>Der G-BA hat die Ergebnisse der Analyse „Beste erreichbare prozentuale Volumenreduktion“ im Anhang der Nutzenbewertung aufgenommen. Als Gründe dafür nennt er, dass eine Reduktion des Tumolvolumens zur Symptomlinderung beitragen kann sowie die Berücksichtigung im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib [1-4].</p> <p>In der vorherigen Nutzenbewertung von Selumetinib in selbiger Indikation hat der G-BA den Endpunkt „Veränderung des Tumolvolumens“ als patientenrelevant anerkannt: „In der vorliegenden Indikation liegt der Sonderfall vor, dass 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, der Endpunkt „Veränderung des Tumolvolumens“ als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass die Tumorgöße relevant reduziert wird“ [4]. Für die aktuelle Nutzenbewertung nach Fristablauf ist daher nicht nachvollziehbar, warum der G-BA diesen Endpunkt nicht mehr als patientenrelevant anerkennt, insbesondere, da die Relevanz dieses Endpunkts für die Patienten in hohem Maße gegeben ist. Dies wurde durch den</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>medizinischen Experten im vorherigen Nutzenbewertungsverfahren sehr eindrücklich geschildert [5].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Somit sollte der Endpunkt „Veränderung des Tumorvolumens“ in der vorliegenden Indikation vollumfänglich für die Nutzenbewertung herangezogen werden, insbesondere aufgrund der teilweise äußeren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich z.T. in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren, aber auch aufgrund von Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumore.</p>	<p>die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorvolumens feststellen.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Selumetinib. Nutzenbewertung nach Fristablauf. Datum der Veröffentlichung: 2. Oktober 2023. 2023 [abgerufen am 18.10.2023]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6801/2023-07-01\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Selumetinib\\_D-959.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6801/2023-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Selumetinib_D-959.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1)). Vom 3. Februar 2022. 2022 [abgerufen am 18.10.2023]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5266/2022-02-03\\_AM-RL-XII\\_Selumetinib\\_D-714\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5266/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_BAnz.pdf).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Selumetinib. Datum der Veröffentlichung: 15. November 2021. 2021 [abgerufen am 18.10.2023]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Selumetinib\\_D-714.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-714.pdf).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum 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 ( $\geq 3$  bis  $< 18$  Jahre, Typ 1)). Vom 3. Februar 2022. 2022 [abgerufen am 18.10.2023]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03\\_AM-RL-XII\\_Selumetinib\\_D-714\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Selumetinib. Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 21. Dezember 2021 von 10:00 Uhr bis 10:49 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll – 2021 [abgerufen am 18.10.2023]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-726/2021-12-21\\_Wortprotokoll\\_Selumetinib\\_D-714.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-726/2021-12-21_Wortprotokoll_Selumetinib_D-714.pdf).

## 5.5 Stellungnahme des vfa

Datum	23.10.2023
Stellungnahme zu	Selumetinib (Koselugo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Oktober 2023 eine Nutzenbewertung zu Selumetinib (Koselugo) von Alexion Pharma Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Selumetinib ist als Monotherapie zugelassen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1). In der ersten Nutzenbewertung sah der G-BA im Jahr 2022 einen Anhaltspunkt für einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Aufgrund der besonderen Ausprägungen der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet erkannte der G-BA den Endpunkt „Veränderung des Tumorvolumens“ als patientenrelevant an, da hier von deutlich sichtbaren Entstellungen auszugehen ist. Der positive Effekt für diesen Endpunkt wurde trotz des nicht-kontrollierten Studiendesigns anerkannt, da hinreichend sicher keine Spontanremissionen auftreten. Der Beschluss wurde befristet, um einen späteren Datenschnitt der laufenden Studie zu bewerten. Die aktuelle Nutzenbewertung der G-BA-Geschäftsstelle umfasst eine deskriptive Darstellung der Studie.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p>	<p><i>Veränderung des Tumorvolumens</i></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA die relevanten Endpunkte Veränderung des Tumorumfangs und Objektive Ansprechrate nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Der Endpunkt Veränderung des Tumorumfangs 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.</p> <p>Der Endpunkt „Veränderung des Tumorumfangs“ 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 Tumormasse relevant reduziert wird.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Faktoren) von seit Studieneinschluss beobachteten Veränderungen abzugrenzen.</p> <p>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.</p> <p>Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges feststellen.</p> <p><i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i></p> <p>Die Objektive Ansprechrate wurde als primärer Endpunkt in der SPRINT Studie erhoben.</p> <p>Die ORR war definiert als der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten des Stratums 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.</p> <p>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.</p> <p>Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da bereits die Veränderung des Tumorumfanges als Endpunkt berücksichtigt wurde. Der Endpunkt wird jedoch ergänzend dargestellt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**Literatur:**

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Selumetinib (D-959)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 6. November 2023

von 13:01 bis 13:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Alexion Pharma Deutschland GmbH:**

Frau Emmermann

Frau Nemeth

Herr Dr. Martinka

Herr Dr. Ruckdäschel

Angemeldeter Teilnehmender für die **Sana Kliniken Duisburg:**

Herr Prof. Dr. Rosenbaum

Angemeldeter Teilnehmender für die **Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg:**

Herr PD Dr. Farschtschi

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Denzer-Lippmann

Frau Dr. Schober

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:01 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zunächst einmal möchte ich mich ganz herzlich bei all denjenigen entschuldigen, die jetzt über eine Stunde gewartet haben. Wir hatten zum einen technische Probleme, und dann hatten wir zwei Anhörungen, die sich deutlich länger hingezogen haben.

Wir sind jetzt bei der Anhörung zu Selumetinib. Hier geht es um eine Neubewertung nach Fristablauf. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des FB Med vom 2. Oktober 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Alexion Pharma Deutschland GmbH, außerdem als Fachgesellschaften Herr Professor Dr. Rosenbaum, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sana Kliniken Duisburg, und Herr PD Dr. Said Farschtschi vom Kopf- und Neurozentrum der Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg, Stellung genommen haben. Als weiterer pharmazeutischer Unternehmer hat Novartis Pharma GmbH, und als Verband hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller jeweils eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss jetzt die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Alexion, sind Frau Emmermann, Herr Dr. Martinka und Herr Dr. Ruckdäschel zugeschaltet. Dann ist Herr Professor Dr. Rosenbaum aus Duisburg dabei. Herr PD Dr. Farschtschi aus Hamburg ist zugeschaltet. Für Novartis sind Frau Dr. Denzer-Lippmann und Frau Dr. Schober zugeschaltet. Herr Dr. Rasch vom vfa ist auch dabei. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, einzuführen.

**Frau Emmermann (Alexion Pharma Deutschland GmbH):** Das möchte ich gerne machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Emmermann.

**Frau Emmermann (Alexion Pharma Deutschland GmbH):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass Sie mir die Möglichkeit geben, an dieser Stelle kurz einleitend auf einige der wichtigsten Punkte aus unserer Sicht einzugehen. Mit mir sind in dieser Anhörung Herr Dr. Martinka, der bei uns in der Medizin für das Gebiet NF1 zuständig ist, sowie Herr Dr. Stephan Ruckdäschel, der uns bei der Erstellung des Dokuments unterstützt hat. Mein Name ist Antje Emmermann, und ich leite bei Alexion den Bereich Market Access für Deutschland.

Wir sprechen heute erneut über den Einsatz von Selumetinib bei der symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibromatose und über den damit verbundenen symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibrome, kurz PN, bei Kindern und Jugendlichen. Bei der NF1 mit plexiformen Neurofibromen handelt es sich um eine seltene, unheilbare monogenetische Erkrankung, die bei Kindern und Jugendlichen zu schwerwiegenden Verläufen mit einem sehr heterogenen klinischen Bild führen kann. Häufig wird die Erkrankung schon vor dem sechsten Lebensjahr diagnostiziert.

Bei den Patienten entwickeln sich an den Nerven Tumoren, die überall im Körper auftreten können. Diese Nervenscheidentumoren können oberflächlich auf der Haut auftreten oder als sogenannte plexiforme Neurofibrome diffus größere Nervenäste infiltrieren und in tiefe Gewebe eindringen. Sie wachsen im Kindesalter besonders schnell mit jährlichen Wachstumsraten von im Schnitt circa 20 Prozent pro Jahr. Dabei kann das Tumolvolumen mit bis zu vier Litern enorm sein. Bei circa 10 Prozent der Patienten entarten die Tumoren bösartig und verkürzen die Lebenserwartung im Schnitt um 8 bis 15 Jahre.

Je nach Anzahl, Lokalisation und Größe der PN ergeben sich lebenslange heterogene Belastungen und zum Teil sehr schwerwiegende Verläufe. Spontanremissionen treten nicht auf. Die Kinder können in der Motorik, der Atmung, der Darm- und Blasenfunktion oder der Sehfähigkeit und der Lernfähigkeit eingeschränkt sein. Viele Kinder und Jugendliche leiden

unter schwer behandelbaren tumorassoziierten neuropathischen Schmerzen. Die meisten dieser Kinder haben äußerliche Entstellungen, die erhebliche negative Auswirkungen auf die Entwicklung und das Selbstbild haben. Es kommt zu Ausgrenzungen in der Schule, zu Schwierigkeiten beim Aufbau sozialer Kontakte und in der Folge zu psychosozialen und depressiven Störungen.

Für Patienten mit plexiformen Neurofibromen, die inoperabel sind, also wegen ihrer Lage oder Größe nicht vollständig entfernt werden können, steht weiterhin nur der Proteinkinase-Inhibitor Selumetinib als einzig zugelassene kausale Therapieoption zur Verfügung. Selumetinib stoppt das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Zellwachstum der Neurofibrome und kann den natürlichen Verlauf umkehren.

Es ist wichtig, festzuhalten, dass es in dieser erneuten Nutzenbewertung nach Befristung des Erstbeschlusses keine Veränderung der Studie, der angewandten Methodik oder der Endpunkte gegenüber der Erstbewertung und dem G-BA-Beschluss vom 3. Februar 2022 gibt. Allerdings liegen nun durch den neuen Datenschnitt Daten über einen fast drei Jahre längeren Zeitraum vor. Die Daten umfassen jetzt bis zu 67 Zyklen bzw. fünfeinhalb Jahre, und damit ist die Evidenz reifer und aussagekräftiger geworden.

Aufgrund der begrenzten Evidenz im vorliegenden Indikationsgebiet haben wir auch zwei weitere Studien identifiziert und im neuen Dossier vorgelegt. Diese sind aus unserer Sicht ebenfalls heranzuziehen, da sie die Ergebnisse der SPRINT-Studie stützen und damit die Aussageunsicherheit reduzieren. Ein weiterer wichtiger Punkt und eine Besonderheit im vorliegenden Therapiegebiet ist die Tatsache, dass durch die erfolgreiche Behandlung und Umkehr des Krankheitsverlaufs bei den Kindern und Jugendlichen die sehr heterogenen Symptome und Beeinträchtigungen unter Umständen gar nicht erst auftreten, die in einem natürlichen Krankheitsverlauf aufgetreten wären. Dies erschwert jedoch in erheblichem Maße die Messung des Therapieerfolgs. Als objektiver Endpunkt zur Sicherung des Therapieerfolgs ist daher auch im klinischen Alltag die Messung des Tumorzvolumens etabliert, wobei bei einem ausgewählten Ziel-PN eine volumetrische Messung mittels Magnetresonanztomographie möglich ist. Das Tumorzvolumen steht damit unmittelbar mit den vielfältigen Beeinträchtigungen im Zusammenhang, unter denen die Kinder und Jugendlichen leiden, und ist somit, wie in der Erstbewertung festgestellt, patientenrelevant.

Im Einzelnen haben sich unter anderem die folgenden Effekte unter der Therapie mit Selumetinib gezeigt: Zu Zyklus 67 profitieren 68 Prozent der Patienten von einer bestätigten konstanten Reduktion des Tumorzvolumens um mehr als 20 Prozent. Die Volumenreduktion der Zielläsion betrug im Mittel etwa 26 Prozent, was faktisch eine Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufs bedeutet. Eine Stabilisierung der Erkrankung trat zusätzlich bei 22 Prozent der Patienten auf. Dies kann in der Indikation als Therapieerfolg gewertet werden.

Selbst bei einer Krankheitsprogression war das Tumorzvolumen geringer als zu Beginn der Behandlung. Die Schmerzsymptomatik konnte bereits nach circa drei Zyklen schnell und signifikant reduziert werden. Eine Verbesserung der Schmerzen wurde von circa 67 Prozent der Patientinnen und Patienten für ein selbstbestimmtes PN und von 60 Prozent für ein ärztlich bestimmtes PN berichtet.

Die erreichte Schmerzreduktion zu Zyklus 13 hielt auch über die weitere Beobachtungsdauer an. Es zeigten sich klinisch bedeutsame Verbesserungen bei der Symptomatik und Verbesserungen der funktionellen Bewertungen, zum Beispiel der Mobilität und der Gehstrecke. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat sich deutlich verbessert. Es traten relevante Verbesserungen der Entstellungen auf, welche mit Stigmatisierungen und Folgekomplikationen im Kindes- und Jugendalter einhergehen.

Mit dem weiteren Datenschnitt haben wir erneut gezeigt, dass Selumetinib eine sehr wirksame kausale Therapie ist. Die Daten bestätigen die anerkannten Effekte der



Erstbewertung im Langzeitverlauf vollumfänglich und zeigen, dass keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten sind.

Jetzt freuen wir uns auf die gemeinsame Diskussion mit Ihnen. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. – Wir haben jetzt in der Tat den neuen Datenschnitt, und deshalb geht darüber hinaus an die Kliniker noch einmal die Frage: Sehen Sie auch aus der Versorgungsrealität im Vergleich zum ersten Verfahren, also zum Februar 2022, weitere bzw. neue Erkenntnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit? Wir haben gerade von Frau Emmermann gehört: Sicherheitssignale gibt es eigentlich nicht. Die Wirksamkeitsdaten bzw. die Wirksamkeitserkenntnisse gehen in Richtung der Bestätigung dessen, was man bei der ersten Bewertung gesehen hat. Können Sie uns dafür aus der klinischen Praxis noch ein bisschen Gefühl geben?

Vielleicht fängt Herr Rosenbaum an. Danach hat Herr Farschtschi das Wort. – Herr Rosenbaum, bitte.

**Herr Prof. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Danke. – Ich habe in meiner Stellungnahme geschrieben, dass wir mittlerweile 26 Patienten, alles Kinder und Jugendliche, mit Selumetinib behandeln, einige von ihnen schon über einen sehr langen Zeitraum. Das heißt, wir haben wirklich Erfahrung mit der Therapie, was Wirkung und Nebenwirkung betrifft.

Nebenwirkungen sind tatsächlich nur die, die auch in den Publikationen beschrieben wurden. Also auch im Langzeitverlauf haben wir keinen Hinweis darauf, dass es irgendwelche neuen, bisher noch unerkannten Nebenwirkungen gibt. Es sind im Wesentlichen Hautausschläge, Magen-Darm-Irritationen, die bei uns aber relativ selten vorkommen, nicht so, wie das in den Studien beschrieben ist. Wir haben den Eindruck, dass junge Kinder – damit meine ich Kleinkinder, junge Schulkinder – die Medikation wesentlich besser vertragen als ältere Kinder, also alle, die so jenseits der Pubertät sind. Diese Patienten haben häufiger mit Nebenwirkungen zu kämpfen.

Was die Wirkung anbetrifft, sehen wir das auch so wie in den Studien. Wir sehen tatsächlich eine Volumenreduktion des Tumors bei nahezu allen Patienten. Ich glaube, von den 26 waren es 24, die tatsächlich eine Volumenreduktion hatten. Im Schnitt sind es so zwischen 20 und 30 Prozent. Wenn ich das noch anfügen darf: Ich habe in meiner Stellungnahme zwei Beispiele angegeben, mit denen ich, glaube ich, ganz gut zeigen konnte, dass diese Volumenreduktion nicht einfach nur ein Messwert ist, sondern tatsächlich auch einen Unterschied für die Patienten macht.

Ein Beispiel, das mich selbst sehr beschäftigt hat, ist eine Patientin, die sich 2013 mit einem großen plexiformen Neurofibrom im Halsbereich vorgestellt hat, das Luftröhre und Speiseröhre abgedrückt hat. Zum damaligen Zeitpunkt gab es überhaupt gar keine Therapie für diese Patientin, sodass wir dann aus Verzweiflung eine Interferontherapie gemacht haben, die aber letztlich nicht verhindern konnte, dass diese Patientin einen Luftröhrenschnitt und eine künstliche Ernährung haben musste, bis sie dann einige Jahre später, off label zum damaligen Zeitpunkt, mit einem anderen Inhibitor behandelt wurde, was zu einer Volumenreduktion und letztlich dazu geführt hat, dass alle diese Dinge, künstliche Beatmung, künstliche Ernährung, wieder zurückgenommen werden konnten.

Wir haben jetzt einen anderen Patienten, der in der gleichen Situation ist und den wir jetzt, sechs Jahre später, mit Selumetinib behandeln. Wir sind froh, dass wir die Möglichkeit haben, weil wir unter Umständen diese Dinge, die das andere Mädchen erleiden musste, jetzt verhindern können. So wie es momentan aussieht – er wird seit zwei Jahren behandelt –, ist das auch so.

Letztes Beispiel: Ich hatte einen Fall von einem Jungen genannt mit einem plexiformen Neurofibrom, das den Blasenhals umscheidet und einengt. Dieser Junge hat einen Harnverhalt. Das ist genau das Gleiche wie eine Prostatavergrößerung bei einem älteren Mann. Es ist für mich völlig klar, dass die Volumenreduktion des Tumors an sich hier zu einer Verbesserung führt und zum Beispiel die Symptome, Harnverhalt und Ähnliches, reduzieren kann. Es ist also nicht nur ein Messwert, sondern es ist etwas, das für die Patienten tatsächlich einen Unterschied macht, aber in jedem Einzelfall halt anders.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Rosenbaum. – Herr Dr. Farschtschi, vielleicht haben Sie auch noch etwas, das Sie beitragen könnten.

**Herr PD Dr. Farschtschi (Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg):** Ich möchte mich den Äußerungen von Herrn Rosenbaum zunächst einmal vollumfänglich anschließen. Unsere Erfahrungen sind dieselben. Wir behandeln Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet; daher erfolgt die Behandlung manchmal auch vor Ort.

Ich möchte noch ein paar Aspekte ansprechen: Zum einen betrifft das die Volumetrie, die Volumenkontrolle, die wir sehr wichtig finden. Das ist aber ein sehr aufwendiges Verfahren; nicht alle Tumoren sind gleichermaßen gut volumetrierbar. Manche sind einfach sehr diffus und vom Signalverhalten im MRT nicht gut verfolgbar. Umso wichtiger sind dann auch klinische Parameter wie zum Beispiel Verbesserung neurologischer Funktionen, Verbesserung von Schmerz oder auch die Wahrnehmung von Tumorgröße.

An der Stelle möchte ich auch zwei Beispiele anführen. Das eine ist das jetzt chronologisch jüngste Beispiel: Dabei handelt es sich um einen 17-jährigen Patienten mit einem infiltrativen plexiformen Neurofibrom im Bereich des Iliosakralgelenkes mit starken neuropathischen Schmerzen. Dieser Tumor ist praktisch nicht messbar in der MRT-Volumetrie, weil es zu viele Signalveränderungen im Bereich des Knochens und der Nervenbahnen gibt. Aber die Schmerzen waren von, ich sage mal, einem nahezu unerträglichen Ausmaß auf ein sehr erträgliches Maß ohne Begleitmedikation reduziert worden.

Das zweite Beispiel umfasst mehrere Patienten – auch Herr Rosenbaum kennt viele dieser Patienten –, die mit fazialen plexiformen Neurofibromen jeweils unter einer massiven Entstellung leiden. Auch da ist manchmal die Volumetrie unglaublich schwierig zu machen, weil die Bereiche der Schädelbasis eine genaue volumetrische Vermessung einfach schwer machen. Aber da kann man quasi zuschauen, wie Beschwerden sich entwickeln, gerade in den Wachstumsphasen dieser plexiformen Neurofibrome, die oft auch überproportional präpubertär stattfinden, wo sozusagen dann eine Behandlung dieser Entstellung, aber auch antizipatorisch vieler weiterer Beschwerden, die Herr Rosenbaum geschildert hat, zum Beispiel Schluckstörungen, die Beeinträchtigung der Nasenatmung, Verlegung des äußeren Gehörgangs, Verlegung der Orbita und damit funktionelle Blindheit, nötig wäre. Es ist in diesen Wachstumsphasen wichtig, diesen Tumor auszubremsen, um möglicherweise auch später sozusagen endgültige Therapieansätze zum Beispiel chirurgischer Art etablieren zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Farschtschi. – Jetzt erhält Frau Müller, KBV, das Wort. Danach sind Frau Groß, GKV-SV, und Frau Rissling vom FB Med an der Reihe. – Fangen wir mit Frau Müller an, bitte.

**Frau Dr. Müller (KBV):** Ich möchte noch einmal eine Frage wiederholen. Es wurde vom pU und auch von Ihnen indirekt manches gesagt, was wir bereits in der ersten Anhörung sehr ausführlich diskutiert haben. Nur fürs Protokoll: Beobachten Sie Spontanremissionen im natürlichen Verlauf, ohne Therapie, ohne Selumetinib, im Volumen? Beobachten Sie einen relevanten Rückgang von Schmerzen oder eine Verbesserung der Lebensqualität im natürlichen Verlauf?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Herr Rosenbaum.

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Ich kann gerne antworten. Ich antworte auf die zweite Frage: Beobachten Sie eine Verbesserung von Schmerzen oder anderer Symptome im natürlichen Verlauf? – Ganz klar: Nein.

Und was die erste Frage – beobachten Sie Remissionen? – betrifft: Das muss man ein bisschen differenzierter beantworten. Ein plexiformes Neurofibrom geht nicht weg und wird auch nicht kleiner, aber die Wachstumsgeschwindigkeit ist altersabhängig. Also kleine Kinder haben einen stärkeren Volumenzuwachs als zum Beispiel Patienten, die zehn oder zwölf Jahre alt sind. Aber es verschwindet nicht von allein. Insofern gibt es gar keine Spontanremission.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Farschtschi.

**Herr PD Dr. Farschtschi (Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg):** Es gab jetzt ein Paper von Plotkin, was in einem sehr langen Untersuchungszeitraum einen relativen Rückgang bei Subgruppen beschrieben hat. Das halte ich aber sozusagen für ein Wahrnehmungsproblem. Natürlich gibt es Tumoren, die regressive Veränderungen haben, etwa Tumornekrosen; aber oft ist das Ausdruck sozusagen einer Weiterentwicklung des Tumors, biologisch gesprochen, auch wenn vielleicht netto in der Volumetrie ein Rückgang zu sehen ist. Dieser Rückgang bewegt sich aber in keinem Fall in der Größenordnung wie durch medikamentöse Behandlung.

Was die Symptomatik angeht, sehe ich es genauso. Die funktionellen Einschränkungen, die neurologischen Ausfälle und die Schmerzen sind etwas, das durch den Tumorprogress schlimmer wird. Ich behandle Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Viele kleine Kinder haben zum Teil auch große wahrnehmbare Tumoren, manchmal aber noch keine Symptomatik. Bei den Erwachsenen sieht man aber häufig eben dann die Konsequenzen dieses Tumorwachstums, nämlich chronische Beschwerden. Und das betrifft am Ende auch Organkompression, Knochenwachstum; es entwickeln sich Skoliosen, die durch dieses Tumorwachstum unterhalten werden, chronisch-neuropathische Schmerzen und funktionelle Einschränkungen, auch neurologische Einschränkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet? Haben Sie eine Nachfrage oder eine weitere Frage?

**Frau Dr. Müller (KBV):** Nein, danke. Alles beantwortet, danke schön an die Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann hat Frau Groß, GKV-SV, das Wort.

**Frau Groß (GKV-SV):** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage, die in dem Zusammenhang natürlich sehr interessant wäre. Sie haben gesagt, Sie behandeln Kleinkinder, Kinder und Jugendliche und Sie behandeln auch Erwachsene. Es geht hier um eine Zulassung, die sich an Kinder und Jugendliche richtet. Wir haben in der Dosierungsanleitung auch die Angabe, dass eine Weiterbehandlung nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung bei einzelnen Patienten erfolgen kann. Meine Frage ist: Wie treffen Sie diese Entscheidung, also findet eine Weiterbehandlung bei Erwachsenen statt, und, wenn ja, ist das die Regel, oder ist es eher die Ausnahme? Sie haben schon gesagt, dass sich die Wachstumsgeschwindigkeit bereits bei Jugendlichen verringert. Wie sieht das bei Erwachsenen aus? Und was hat das dann für Konsequenzen für die Behandlung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Groß. – Wer möchte beginnen?

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Ich kann es ganz kurz machen. Ich bin Kinder- und Jugendarzt. Ich darf keine Erwachsenen behandeln, wenn man das nicht vorher bei der Krankenkasse beantragt hat. Insofern gebe ich weiter an Herrn Farschtschi.

**Herr PD Dr. Farschtschi (Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg):** Ich möchte dazu einmal sagen: Grundsätzlich betrifft die Indikation für Selumetinib nach unserer aktuellen Erfahrung und Einschätzung eine Subgruppe der NF1-Patienten, die aktuell noch relativ klein ist. Natürlich gibt es sozusagen einen Graubereich. Das liegt auch an der Art dieser Erkrankung.

Viele Symptome entwickeln sich schleichend. Wir handhaben das so, dass wir das immer im multidisziplinären Team besprechen. Wir haben ein sogenanntes NF-Board, das wöchentlich stattfindet, wo Chirurgen, Onkologen, Kinderonkologen, Neurologen, Radiologen, Neuroradiologen und plastische Chirurgen und ich als Neurologe zusammenarbeiten, Therapieoptionen evaluieren, vorrangig chirurgische Therapieoptionen evaluieren und dann im Team die Entscheidung treffen. Dann ergibt das auch die Indikation.

Wir haben im Moment zwei Patienten, wo die Behandlung im Erwachsenenalter fortgeführt wird. Das hängt auch daran, dass diese Tumoren eben nicht immer antizipierbar sind, was ihr Wachstumsverhalten angeht. Es gibt Subgruppen von Patienten, wo diese Tumoren ein sehr akzentuiertes Wachstum zeigen, die auch vordergründig behandelt werden müssen. Das betrifft dann auch die Phase nach dem 18. Lebensjahr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Groß, reicht Ihnen das? Ist ja wenig quantifiziert, aber – –

**Frau Groß (GKV-SV):** Ja. Ich würde es so verstehen, dass es Fälle gibt, aber dass es nicht unbedingt die Regel ist. Ich weiß nicht, ob ich es so sagen kann. – Ich hätte noch eine anschließende Frage an den pU, die auch damit zusammenhängt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Groß (GKV-SV):** Wenn ich das richtig gesehen habe, gibt es auch eine Studie bei Erwachsenen, also bei Patienten über 18 Jahren. Zumindest habe ich eine gefunden. Da wäre meine Frage: Wann ist mit Ergebnissen aus der Studie zu rechnen? Und wird zukünftig auch eine Zulassung für Erwachsene angestrebt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer macht das für den pU? – Frau Emmermann.

**Frau Emmermann (Alexion Pharma Deutschland GmbH):** Es ist richtig, dass auch eine Studie für erwachsene Patienten durchgeführt wird. Wenn diese Studie erfolgreich ist, dann würde damit auch eine Zulassung angestrebt werden. Wann genau das der Fall sein mag, das fällt mir jetzt schwer, festzulegen; denn das hängt natürlich von der Rekrutierung und dem Studienverlauf ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Frau Groß?

**Frau Groß (GKV-SV):** Das reicht mir. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Rissling vom FB Med.

**Frau Rissling:** Ich habe Fragen zu zwei Endpunkten der SPRINT-Studie und würde zunächst mit der einen Frage anfangen, und zwar zur Betrachtung der Reduktion des Tumorumfanges mittels MRT. Es war ja vorgesehen, dass für den primären Datenschnitt aus dem Jahr 2018 die Reduktion des Tumorumfanges einmal zentral durch das National Cancer Institute -NCI ausgewertet werden sollte. Zusätzlich folgte eine Auswertung extern durch das Independent Central Review - ICR. Der Anteil der Patienten mit einer Tumorumfangsreduktion um 20 Prozent war hier bei der Auswertung durch das NCI um circa 22 Prozent höher als bei der Auswertung durch das ICR. Könnten Sie erläutern, wie es zu den Unterschieden in der Bewertung des Endpunktes zwischen NCI und ICR kam? War die Person, die die Aufnahmen bei dem NCI bewertet hat, in irgendeiner Art und Weise an der Studie beteiligt? Also kannte die Person auch die Patienten? Und liegen für die Bewertung durch das ICR auch Ergebnisse für den aktuellen Datenschnitt aus dem Jahr 2021 vor?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Rissling. – Wer kann das beantworten vom pU? – Herr Martinka.

**Herr Dr. Martinka (Alexion Pharma Deutschland GmbH):** Ich versuche, es zu beantworten. Zunächst gehe ich auf den letzten Teil ein. Für den letzten Datenschnitt haben wir keine unabhängige Auswertung. Das ist tatsächlich die NCI-Auswertung, die hier vorliegt.

Zu der ersten Frage, warum es diese Unterschiede gab, kann ich Ihnen leider keine Angaben machen. Wie gesagt: Wir sind als pharmazeutischer Unternehmer an der Studie nicht beteiligt gewesen; wir haben nur die Medikation gestellt bzw. finanziell unterstützt. Somit kann ich diese Frage leider nicht beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Martinka. – Frau Rissling, bitte.

**Frau Rissling:** Okay. – Dann hätte ich aber noch eine Frage zur Sicherheit. Im Dossier Modul 4 haben Sie für die Sicherheit Gesamtratenauswertungen vorgelegt mit und abzüglich von Ereignissen der Grunderkrankung. Als Ereignisse werden dann solche genannt, die mit einer Krankheitsprogression entweder definitiv, potenziell bzw. wahrscheinlich in Zusammenhang stehen. Wie wurden diese Ereignisse erfasst und ausgewählt? Erfolgte dies a priori? Liegt eine vollständige Beschreibung der Ereignisse vor? Wurden diese Ereignisse beispielsweise als SOC oder PT festgelegt? Und wie unterscheidet sich diese Auswertung von den Unerwünschten Ereignissen, die beispielsweise möglicherweise mit der Prüfmedikation in Zusammenhang stehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Rissling. – Wer macht das für den pU? – Ich gebe Ihnen danach das Wort, Herr Farschtschi. Sie hatten sich eben noch gemeldet; Sie stehen auf dem Zettel. – Wer macht das für den pU?, Herr Dr. Martinka und dann Herr Dr. Ruckdäschel.

**Herr Dr. Martinka (Alexion Pharma Deutschland GmbH):** Die Frage kann ich ad hoc leider nicht beantworten. Wir würden gegebenenfalls noch einmal nachschauen und die Antwort nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Herr Ruckdäschel, auch Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Dr. Ruckdäschel (Alexion Pharma Deutschland GmbH):** Das ist richtig. – Es wäre der gleiche Inhalt gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. – Dann ist jetzt Herr Farschtschi an der Reihe, zu der vorangegangenen Frage, vermute ich.

**Herr PD Dr. Farschtschi (Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg):** Genau, ich wollte noch einmal kurz etwas zur Volumetrie sagen. Ich hatte gerade schon gesagt, wie schwierig das manchmal ist. Viele dieser Tumoren sind eben in den Randbereichen sehr unscharf. So wichtig die Volumetrie für uns Kliniker ist, um Verlaufsbeurteilung zu machen, sie ist eben nicht der einzige Faktor, der zur Verlaufsbeurteilung dient. Manchmal gibt es eben Tumoren, die in unterschiedlichen Bildgebungssituationen auch unterschiedlich zur Darstellung kommen. Deswegen sehen wir auch im klinischen Alltag durchaus Unterschiede, wenn verschiedene Behandler bzw. Untersucher die Volumetrie durchführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Farschtschi. – Frau Rissling, also auf die zweite Frage haben Sie auch keine Antwort erhalten. – Haben Sie weitere Fragen?

**Frau Rissling:** Vorerst nicht. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe, dass Herr Bartmann sich meldet.

**Herr Dr. Bartmann (KBV):** Schönen guten Tag! Ich habe noch eine Frage zu der Indikationsstellung, also zum Anwendungsgebiet. Es heißt ja „Kinder, Jugendliche mit inoperablen Tumoren“. Vorhin wurde erwähnt, dass dann nach einer Behandlung manchmal eine Operabilität erreicht werden kann. Mir ist nicht ganz klar, wie festgestellt werden kann, ob tatsächlich eine Inoperabilität vorliegt, ob man das tatsächlich objektivieren kann und wie man das macht. Dazu hätte ich gerne Informationen von den Klinikern, bitte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte? – Herr Farschtschi.

**Herr PD Dr. Farschtschi (Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg):** Wenn man Chirurgen fragt, ob ein Tumor operabel ist, werden diese oft sagen: Er ist operabel. – Aber die Frage ist sozusagen, unter welcher Maßgabe bzw. mit welchen Folgen. In der Regel ist es so, dass wir das auf das Zielsymptom beziehen. Das heißt, wenn zum Beispiel Schmerzen vorliegen, fragen wir: Ist dieser Schmerz durch einen Eingriff behandelbar? – Und das ist eben häufig nicht der Fall, weil eine größere Resektion unter Beteiligung von Nerven häufig zu funktionellen Einschränkungen, Paresen usw. führt. Das, was häufig eben doch erfolgt, sind plastische Rekonstruktionen von oberflächlich sichtbaren plexiformen Neurofibromen, die häufig auch sehr mehrzeitig stattfinden. Manchmal können auch Organkompressionen etc. gelöst werden. Viele Zielsymptome sind aber nicht unmittelbar chirurgisch lösbar.

Das ist eben etwas, was im Dialog mit den Chirurgen bei all der Unschärfe, die es klinisch eben gibt, multidisziplinär festgestellt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Farschtschi. – Herr Rosenbaum und dann Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Ich kann dem, was Herr Farschtschi gerade gesagt hat, nur beipflichten. Natürlich können Sie zum Beispiel ein großes ausgedehntes plexiformes Neurofibrom in einem Bein, in einer Extremität komplett entfernen, wenn Sie das Bein amputieren. Das hört sich jetzt sehr kurios an, aber das sind tatsächlich Überlegungen, die manchmal angestellt werden. Man muss sich dann aber überlegen – es ist eine Risiko-Nutzen-Abwägung –: Was hat der Patient wirklich davon? – In der Regel wird man dann, wenn man vernünftig denkt, in diesem Fall zu dem Schluss kommen: So eine Operation bringt überhaupt nichts, selbst wenn der Tumor dann weg ist. Man würde sich dann eher für eine medikamentöse Therapie entscheiden. Das ist aber immer eine individuelle interdisziplinäre Abwägung zwischen chirurgischen Disziplinen und nicht chirurgischen Disziplinen.

Es wurde angesprochen, dass eine Verkleinerung des Tumors eine Operabilität ermöglicht. Es kann sein, dass, wenn der Tumor selber kleiner wird, der Chirurg nach ein, zwei Jahren sagt: Jetzt kann ich diesen Tumor mit einem vertretbaren Risiko entfernen. – Oder möglicherweise geht es gar nicht um eine Operation des Tumors selber. Herr Farschtschi hatte ein Beispiel von einem großen plexiformen Neurofibrom mit einer zunehmenden Wirbelsäulenverkrümmung genannt. Wir haben immer wieder den Fall, dass die Chirurgen sagen: Wir kommen an die Wirbelsäule gar nicht heran, weil da alles voller Tumor ist. – Wenn man den dann verkleinert, kann man die zweite Operation der Wirbelsäule in diesem Fall besser durchführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rosenbaum. – Herr Bartmann, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Herr Dr. Bartmann (KBV):** Ja, vielen Dank für die Beantwortung. Das war sehr instruktiv. – Allerdings will ich noch einmal nachfragen, ob und wie viele Patienten eine medikamentöse Behandlung dann in der Praxis nicht erhalten, bei denen man einfach zuwartet, beobachtet oder symptomatisch behandelt. Können Sie dazu Angaben machen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Farschtschi?

**Herr PD Dr. Farschtschi (Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg):** Ich kann dazu jetzt überblickmäßig sagen: Sicher sind absolute Zahlen immer schwierig, aber wir behandeln zwischen 1.200 und 1.500 Patienten pro Jahr. Davon kommt überhaupt nur eine kleine Subgruppe für Selumetinib in Betracht. Aktuell behandeln wir unter 20 Patienten mit Selumetinib, wobei die Behandlung oft wohnortnah erfolgt und wir Patienten, wie vorhin schon gesagt, aus dem gesamten Bundesgebiet sehen. Es betrifft eine kleine Subgruppe der Patienten und nicht die Mehrheit der Patienten.

In den allermeisten Fällen eruieren wir zunächst chirurgische Optionen. Bei nicht progredienten, gutartigen Tumoren erfolgen zunächst Verlaufskontrollen. Wir versuchen,

quasi dieses Zeitfenster abzapfen, in dem wir ein überproportionales, problematisches Wachstum mit sich ergebenden Funktionseinschränkungen oder Entstellungen sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Rosenbaum.

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Das ist bei uns genauso. Ich hatte gesagt: Wir behandeln derzeit 26 Patienten mit Selumetinib. Diese Patienten erfassen wir natürlich und versuchen, sie im Verlauf zu kontrollieren. Zu denjenigen, bei denen wir uns entschieden haben, sie nicht zu behandeln, habe ich keine genauen Zahlen. Aber es ist sicher so, dass die Patienten, die behandelt werden, nur ein kleiner Bruchteil aller Patienten sind, die ein plexiformes Neurofibrom haben. Die Frage, die wir uns stellen, ist: Kann man erwarten, dass der Tumor einen Volumenrückgang von ungefähr 30 Prozent hat. Hat der Patient dann durch diese Tumor-Volumenreduktion wirklich einen Benefit oder nicht? Wenn man sagt: „Es ist eigentlich egal, ob der Tumor 30 Prozent kleiner oder größer ist“, dann würde dieser Patient nicht behandelt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Bartmann?

**Herr Dr. Bartmann (KBV):** Vielen herzlichen Dank. Das war sehr informativ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller hat ihre Frage zurückgezogen. – Sonst sehe ich keine Fragen mehr.

Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. – Frau Emmermann, machen Sie das?

**Frau Emmermann (Alexion Pharma Deutschland GmbH):** Ja, sehr gerne. – Herzlichen Dank für die Fragen und für die Diskussion. Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass mit Selumetinib erstmalig eine kausale Behandlung in einem pädiatrischen Patientenkollektiv mit einem hohen therapeutischen Bedarf möglich ist. Selumetinib hat sich seit seiner Einführung im Jahr 2021, wie wir eben gehört haben, in einer klar beschriebenen kleineren Subpopulation im Versorgungskontext etabliert und hat zu einer Verbesserung der Versorgung bei dieser seltenen Erkrankung beigetragen.

Selumetinib hat seine anhaltende Wirksamkeit in einer Patientenpopulation mit einer besonders heterogenen Manifestation der Symptomatik in Abhängigkeit von der Lokalisation der PN gezeigt. Nunmehr liegen Daten über einen Zeitraum von bis zu fünfzehn Jahren vor. Zudem sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten. Die klinisch relevanten positiven Effekte der Therapie zeigen sich deutlich in mehreren direkt patientenrelevanten Endpunkten. Es wird eine dauerhafte klinisch signifikante Reduktion des Tumolvolumens erreicht. Außerdem wurde dieser Endpunkt in der Erstbewertung als patientenrelevant anerkannt. Es kommt zur Verbesserung in der sehr heterogenen Symptomatik. Der Schmerz wird schnell signifikant reduziert und die Lebensqualität deutlich verbessert.

Mit der vorliegenden Evidenz aus der SPRINT-Studie und den weiteren zwei Studien ist somit eine ausreichende Aussagesicherheit erreicht, die in diesem Anwendungsgebiet eine Quantifizierung des Zusatznutzens zulässt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Zusammenfassung. – Herzlichen Dank an die beiden Kliniker, die uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt diskutiert wurde, selbstverständlich zu werten haben.

Damit beende ich diese Anhörung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:39 Uhr