

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Selumetinib (Neues Anwendungsgebiet: Neurofibromatose
Typ 1 (≥ 18 Jahre))

Vom 7. Mai 2026

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selumetinib (Koselugo) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	14
2.4	Therapiekosten	15
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	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	21

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung,

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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 Wirkstoff Selumetinib (Koselugo) wurde am 15. August 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Selumetinib 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. Bereits innerhalb des zuvor zugelassenen Anwendungsgebiets überstieg der Umsatz von Selumetinib mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 30 Millionen Euro, sodass für Selumetinib Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der Verfo zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist

Am 24. Oktober 2025 hat Selumetinib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die

Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. November 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Selumetinib mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Selumetinib ist indiziert bei Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)“ (Das neu zu bewertende Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patientinnen und Patienten.)

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. Februar 2026 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Selumetinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selumetinib (Koselugo) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. Mai 2026):

Die Koselugo-Monotherapie ist bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Selumetinib als Monotherapie:

- Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu

bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Selumetinib ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der Wirkstoff Mirdametinib zugelassen.
- zu 2. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht in Frage.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Mirdametinib: Beschluss vom 19.03.2026
 - Selumetinib: Beschluss vom 21.12.2023
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegen keine schriftlichen Äußerungen vor.

Die Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist stark limitiert. Methodisch hochwertige Übersichtsarbeiten oder Leitlinien konnten im Rahmen der systematischen Recherche nicht identifiziert werden. Es wurden insgesamt vier Leitlinien ergänzend dargestellt, die methodische Limitationen aufweisen. Darunter

befindet sich auch die S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC) zur Diagnostik und Therapie peripherer Nervenventumoren.

Da die plexiformen Neurofibrome laut Anwendungsgebiet als inoperabel eingestuft werden, kommt eine chirurgische Intervention nicht in Betracht.

Als nicht-chirurgisches Therapiekonzept sollte laut Leitlinien ein Therapieversuch mit einem MEK-Inhibitor und/oder einem mTOR-Inhibitoren vorzugsweise im Rahmen klinischer Studien unternommen werden.

Im Anwendungsgebiet sind die beiden MEK-Inhibitoren Selumetinib und Mirdametinib zugelassen. Da es sich bei Selumetinib um das zu bewertende Arzneimittel handelt, kommt diese Therapieoption als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

In der Nutzenbewertung für Mirdametinib wurde mit Beschluss vom 19. März 2026 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Der Bewertung lag eine einarmige Studie zugrunde. Bei dem Wirkstoff Mirdametinib handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 17. Juli 2025). Der Stellenwert dieser Behandlungsoption ist in der vorliegenden Therapiesituation nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft noch nicht abschließend beurteilbar, so dass Mirdametinib für den vorliegenden Beschluss nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt wird.

In der Gesamtschau wird für Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) Best-Supportive-Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie für Selumetinib bestimmt.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selumetinib wie folgt bewertet:

Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie KOMET vor:

Bei der Studie KOMET handelt es sich um eine noch laufende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Selumetinib (+ Best-Supportive-Care, BSC) gegenüber Placebo (+BSC). Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 und symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen.

Insgesamt wurden 71 Patientinnen und Patienten randomisiert der Behandlung mit Selumetinib und 74 Patientinnen und Patienten der Behandlung mit Placebo zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem durchschnittlichen Wert für chronische Schmerzen der Zielläsion während der Screening-Periode (< 3 vs. ≥ 3 , auf einer 11-stufigen Numerical Rating Scale [NRS] von 0 [keine Schmerzen] bis 10 [größtmöglicher Schmerz]) sowie der geografischen Region (Europa vs. China vs. Japan vs. Rest der Welt [Australien, Brasilien, Kanada und die USA]). Die Studie wird seit 2021 in 44 Studienzentren durchgeführt.

Die Gabe von Selumetinib erfolgte entsprechend der Fachinformation. Die Studie umfasste eine randomisierte Behandlungsphase von insgesamt 48 Wochen (12 Zyklen zu je 28 Tagen) und eine aktuell noch laufende, offene, einarmige Studienphase, in der alle Patientinnen und Patienten Selumetinib erhalten konnten.

Primärer Endpunkt der Studie ist die objektive Ansprechrates bis zum Ende von Zyklus 16, definiert als Anteil an Patientinnen und Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen der Zielläsion oder einem bestätigten partiellen Ansprechen basierend auf einer unabhängigen zentralen Überprüfung gemäß REiNS-Kriterien. Als Zielläsion galt das nach Einschätzung der Prüffärztin / des Prüffarztes klinisch relevanteste, mittels volumetrischer Magnetresonanztomografie (MRT) messbare, plexiforme Neurofibrom (Patientinnen und Patienten konnten mehr als ein klinisch relevantes plexiformes Neurofibrom haben). Darüber hinaus wurden Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen erhoben.

In der Studie KOMET war ein Datenschnitt zum 05.08.2024 für eine präspezifizierte primäre Analyse geplant zum Zeitpunkt, an dem alle Patientinnen und Patienten den 16. Zyklus abgeschlossen hatten. Ein weiterer Datenschnitt war für den 17.03.2025 als präspezifizierte finale Analyse geplant zum Zeitpunkt, an dem alle Patientinnen und Patienten den 24. Zyklus abgeschlossen hatten. Die für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse basieren auf den Daten der vergleichenden, randomisierten 48-wöchigen Behandlungsphase nach 12 Zyklen (Datenschnitt 05.08.2024).

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtmortalität

Es traten in beiden Behandlungsarmen keine Todesfälle auf, womit sich für diesen Endpunkt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied ergibt.

Morbidität

Endpunktübergreifende Betrachtung zu den Endpunkten chronische Schmerzen (NRS), Schmerzspitzen (NRS), Beeinträchtigung durch Schmerzen (PII-pNF), psychosoziale Morbidität (PlexiQoL), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Patient Global Impression of Severity [PGIS] und Patient Global Impression of Change 1 [PGIC-1] / 2 [PGIC-2]

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden vom pharmazeutischen Unternehmer für die Endpunkte Auswertungen in Form von Ereigniszeitanalysen, sowohl für die Zeit bis zur 1. Verbesserung sowie für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15\%$ der Skalenspannweite, vorgelegt. Zudem lagen Analysen der stetigen Daten mittels gemischter Modelle mit Messwiederholungen (MMRM) für die Endpunkte chronische Schmerzen (NRS), Schmerzspitzen (NRS), Beeinträchtigung durch Schmerzen (PII-pNF) und psychosoziale Morbidität (PlexiQoL) vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zusätzlich Analysen zur Verbesserung um 15% der Skalenspannweite zu Woche 48 sowie zur Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vorgelegt.

Die dauerhafte Verbesserung ist definiert als Zeit bis zu einer Verbesserung ohne anschließende erneute Verschlechterung. Für die Endpunkte chronische Schmerzen (NRS), Schmerzspitzen (NRS) und Beeinträchtigung durch Schmerzen (PII-pNF) liegen hierbei Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Verbesserung (ohne anschließende Verschlechterung), einer einmaligen Verbesserung zum Studienende sowie mit einer einmaligen Verbesserung ohne Folgeerhebung vor. Entsprechende Informationen fehlen für die Endpunkte psychosoziale Morbidität (PlexiQoL) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), weshalb unklar ist, ob in die Analyse zur dauerhaften Verbesserung bei den Endpunkten PlexiQoL und EQ-5D VAS auch Patientinnen und Patienten eingegangen sind, die sich nicht dauerhaft, sondern nur einmalig (zum Studienende oder ohne Folgeerhebung) verbessert haben.

Mit Blick auf eine Bewertung der patientenberichteten Endpunkte auf Basis einer vergleichbaren Datengrundlagen werden die Analysen zur dauerhaften Verbesserung daher insgesamt nicht herangezogen.

Der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Responderanalysen zur Verbesserung zum Ende der randomisierten Studienphase (Woche 48) zugrunde gelegt.

Chronische Schmerzen mittels Numerical Rating Scale [NRS], Patient Global Impression of Severity [PGIS] und Patient Global Impression of Change 1 [PGIC-1] / 2 [PGIC-2]

Der Endpunkt „Chronische Schmerzen“ mittels NRS wurde täglich erfasst. Hierbei zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo.

Die Erfassung des Endpunktes „Chronische Schmerzen“ erfolgte mittels PGIS, PGIC-1 und PGIC-2. Der PGIC-1 und PGIS wurden jeweils zu Visiten am Ende der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 erhoben, der PGIC-2 am Ende von Zyklus 12. Für den PGIS, PGIC-1 und PGIC-2 zeigt sich jeweils ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung von Selumetinib im Vergleich zu Placebo.

Im Hinblick auf die vorliegenden Ergebnisse zum PGIS und PGIC-1 und PGIC-2 liegt eine unterschiedliche Erfassung hinsichtlich des Endpunktes „Chronische Schmerzen“ vor. Insgesamt werden die Ergebnisse zum PGIS, PGIC-1 und PGIC-2 als Bestätigung der Ergebnisse des NRS bewertet.

Schmerzspitzen mittels Numerical Rating Scale [NRS], Patient Global Impression of Severity [PGIS] und Patient Global Impression of Change 1 [PGIC-1] / 2 [PGIC-2]

Der Endpunkt „Schmerzspitzen“ mittels NRS wurde täglich erfasst. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo.

Die Erfassung des Endpunktes „Schmerzspitzen“ erfolgte mittels PGIS, PGIC-1 und PGIC-2. Der PGIC-1 und PGIS wurden jeweils zu Visiten am Ende der Zyklen 1, 2, 4, 6, 8, 10 und 12 erhoben, der PGIC-2 am Ende von Zyklus 12. Für den PGIS, PGIC-1 und PGIC-2 zeigt sich jeweils ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung von Selumetinib im Vergleich zu Placebo.

Im Hinblick auf die vorliegenden Ergebnisse zum PGIS, PGIC-1 und PGIC-2 liegt auch hier – analog zum Endpunkt „Chronische Schmerzen“ – eine unterschiedliche Erfassung hinsichtlich des Endpunktes „Schmerzspitzen“ vor. Insgesamt werden die Ergebnisse zum PGIS, PGIC-1 und PGIC-2 als Bestätigung der Ergebnisse des NRS bewertet.

Volumenänderung der Zielläsion

Für den Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier verschiedene Analysen vor (absolute / prozentuale Volumenänderung der Zielläsion im Vergleich zu Baseline, beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion, Patientinnen und Patienten mit einer Volumenreduktion der Zielläsion um $\geq 20\%$ im Vergleich zu Baseline). Die Operationalisierung als beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion wurde als sekundärer Endpunkt in der Studie KOMET erhoben. Die Volumenänderung der Zielläsion wurde mittels volumetrischer MRT gemessen.

Der Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion 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. Die Operationalisierung als „Beste erreichte prozentuale

Volumenänderung der Zielläsion“ gegenüber Baseline, wird als geeignet erachtet und für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

In der Studie KOMET konnte eine Reduktion des Ziel-PN (beste erreichte prozentuale Volumenreduktion) beobachtet werden. Diese lag im Selumetinib-Arm bei -15,3 % und im Placebo-Arm bei -4,18 %. Dies wird als relevanter Effekt interpretiert.

Die Ergebnisse sind mit Unsicherheiten behaftet: Zum einen zeigen sich Unterschiede in den Baselinecharakteristika der Patientinnen und Patienten. Demnach ist das mediane Volumen der durch die Prüferin / den Prüfer als Zielläsion festgelegten plexiformen Neurofibrome im Selumetinib-Arm deutlich kleiner als im Kontroll-Arm (92 ml vs. 222 ml). Auch hatten Patientinnen und Patienten im Selumetinib-Arm seltener ein weiteres plexiformes Neurofibrom (25 % vs. 41 %). Bedingt durch die Operationalisierung des Endpunkts wird zum anderen nicht erfasst, wie sich die Behandlung mit Selumetinib auf weitere vorhandene plexiforme Neurofibrome auswirkt, die nicht als Zielläsionen eingestuft wurden.

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 gegebenenfalls 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 gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Selumetinib im Endpunkt Volumenänderung der Zielläsion festgestellt wird.

Beeinträchtigung durch Schmerzen (PII-pNF)

Aus den Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ging hervor, dass schon zu Studienbeginn in beiden Behandlungsarmen für über 30 % (34 % vs. 32 %) der Patientinnen und Patienten keine vollständig ausgefüllten Fragebogen vorlagen, sodass die Validität der vorgelegten Daten unklar war.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer weitere Angaben den Rücklaufquoten der Einzelitems zum PII-pNF einschließlich des Items „Challenging Physical Activities“ vorgelegt. Aus diesen geht hervor, dass sich eine geringere Rücklaufquote ausschließlich für das Item „Challenging Physical Activities“ aufgrund der zu wählenden Option „trifft nicht zu“ zeigte, weshalb die Auswertungen zum PII-pNF für die vorliegende Bewertung herangezogen werden.

Für den Endpunkt Beeinträchtigung durch Schmerzen erhoben mittels PII-pNF zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Psychosoziale Morbidität (Plexiform Neurofibroma Quality of Life Scale [PlexiQoL])

Für den Endpunkt psychosoziale Morbidität erhoben mittels PlexiQoL zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Körperliche Funktionsfähigkeit

In der Studie KOMET wurde die körperliche Funktionsfähigkeit über 3 Items der Physical Function Short Form 8c (PF8c; v2.0) des Patient-Reported Outcomes Measurement

Information System (PROMIS) erhoben. Der vollständige PROMIS-PF8c umfasst hingegen 8 Items. Daher liegen für den Endpunkt körperliche Funktionsfähigkeit keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala [VAS])

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse in der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich für Selumetinib Vorteile in den Endpunkten Volumenänderung der Zielläsion, Chronische Schmerzen (mittels NRS, PGIS, PGIC-1 und PGIC-2) und Schmerzspitzen (mittels NRS, PGIS, PGIC-1 und PGIC-2).

Lebensqualität

Der pharmazeutische Unternehmer legt in seinem Dossier Auswertungen des PlexiQoL vor und ordnet diese der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Der PlexiQoL erfasst ausschließlich soziale und psychische Aspekte bei Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 assoziierten plexiformen Neurofibromen. Physische Aspekte werden dagegen nicht erfasst. Die Ergebnisse zum PlexiQoL werden daher der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet (Psychosoziale Morbidität). Insgesamt liegen somit für die Endpunktkategorie Lebensqualität keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

In der Studie KOMET traten bei nahezu allen Patientinnen im Selumetinib- und Placebo-Arm ein UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UEs (SUEs) und Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwere UEs (CTCAE Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo.

Spezifische UEs

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (SOC, UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Ödeme peripher (PT, UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), Untersuchungen (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes (Systemorganklasse [SOC], UEs), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs), Ödeme peripher (PT [bevorzugter Begriff], UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, schwere UEs), und Untersuchungen (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Selumetinib im Vergleich zu Placebo.

In der Gesamtschau zeigt sich für Selumetinib ein Nachteil bei den schweren UEs und im Detail Nachteile bei den spezifischen UEs.

Gesamtbewertung

Die Nutzenbewertung von Selumetinib bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 basiert auf den Ergebnissen der Studie KOMET zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, und Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo.

In der Studie KOMET sind keine Todesfälle aufgetreten.

Für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ („Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion“ gegenüber Baseline) zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn für Selumetinib im Vergleich zu Placebo 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 Verkleinerung des Tumorzvolumens in dieser Situation als ein wichtiges Therapieziel anzusehen. Angesichts dessen lässt sich trotz verbleibender Unsicherheit eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Selumetinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorzvolumens im Vergleich zu Baseline feststellen. Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich zudem für die Endpunkte „Chronische Schmerzen“ (mittels NRS, PGIS, PGIC-1 und PGIC-2) und „Schmerzsitzen“ (mittels NRS, PGIS, PGIC-1 und PGIC-2).

Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Studie KOMET keine geeigneten Daten erhoben.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Selumetinib ein Nachteil in den schweren UEs; in den Endpunkten schwerwiegende UE sowie Therapieabbrüche wegen UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich für Selumetinib Vorteile in den Endpunkten „Chronische Schmerzen“, „Schmerzsitzen“ und der Reduktion des Tumorzvolumens und ein Nachteil in den schweren UE. Insgesamt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung, dass keine geeigneten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur körperlichen Funktionsfähigkeit vorliegen, ein geringer Zusatznutzen von Selumetinib + BSC gegenüber Placebo + BSC bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der zugrundeliegenden Studie KOMET handelt es sich um eine noch laufende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie. In der Studie wurde die Gabe von Selumetinib gegenüber Placebo verglichen.

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotential für die Studie KOMET wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft.

Insgesamt wird für die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen ein Hinweis abgeleitet.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Selumetinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) bei Erwachsenen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Best-Supportive-Care (BSC) bestimmt.

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Selumetinib gegenüber Placebo vor. Die Studie ist für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet geeignet.

In der Studie KOMET sind keine Todesfälle aufgetreten.

Für den Endpunkt „Volumenänderung der Zielläsion“ („Beste erreichte prozentuale Volumenänderung der Zielläsion“ gegenüber Baseline) zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn für Selumetinib im Vergleich zu Placebo eine relevante Reduktion des Tumorzvolumens. Weitere Vorteile in der Endpunktkategorie Morbidität liegen für die Endpunkte „Chronische Schmerzen“ und „Schmerzspitzen“ vor.

Zur Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine geeigneten Daten erhoben.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigt sich für Selumetinib ein Nachteil in den schweren UEs.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich für Selumetinib Vorteile in den Endpunkten „Chronische Schmerzen“, „Schmerzspitzen“ und der Reduktion des Tumorzvolumens und ein Nachteil in den schweren UE. Insgesamt ergibt sich, auch unter Berücksichtigung, dass keine geeigneten Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur körperlichen Funktionsfähigkeit vorliegen, ein geringer Zusatznutzen von Selumetinib + BSC gegenüber Placebo + BSC bei Erwachsenen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1.

Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird in die Kategorie „Hinweis“ eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, werden dem vorliegenden Beschluss die Angaben aus dem Beschluss über die Nutzenbewertung von Mirdametinib zugrunde gelegt (Beschluss vom 19.03.2026).

Die vom pharmazeutischen Unternehmer im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren vorgelegten Patientenzahlen sind mit Unsicherheiten behaftet und überschätzt. Maßgeblich dafür sind zum einen die Verwendung von Prävalenzraten, die auf einer Screeningstudie bei 6-Jährigen basieren. Zum anderen liegt ein überrepräsentierter Anteil von Patientinnen und Patienten mit malignen peripheren Nervenscheidentumoren vor, der zur Bestimmung des Anteils derjenigen mit mindestens einem PN herangezogen wurde (betrifft die Obergrenze). Weiterhin liegt ein potenziell überschätzter Anteilswert für symptomatische und inoperable PN vor.

Die Patientenzahlen im Verfahren zu Mirdametinib wurden für das dort zu bewertende (breitere) Anwendungsgebiet als überschätzt bewertet. Für die im aktuellen Verfahren zu bewertende Zielpopulation gibt der pharmazeutische Unternehmer höhere Patientenzahlen an, sodass für diese von einer umso höheren Überschätzung auszugehen ist. Da keine geeigneteren Daten vorliegen, sind die Angaben aus dem Verfahren zu Mirdametinib – unter Berücksichtigung der in der Bewertung adressierten Unsicherheiten – auch für das vorliegende (engere) Anwendungsgebiet heranzuziehen.

Daher werden dem Beschluss die Angaben aus dem Beschluss zur Nutzenbewertung von Mirdametinib (Beschluss vom 19.03.2026) zugrunde gelegt, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden können.

Es verbleiben zusätzliche Unsicherheiten, da im vorliegenden Anwendungsgebiet (NF1-PN; ≥ 18 Jahre) von einer niedrigeren Anzahl der Patientinnen und Patienten als im Verfahren zu Mirdametinib (NF1-PN; ≥ 2 Jahre) auszugehen ist.

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: 28. April 2026):

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

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Selumetinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit NF1-bedingten Tumoren erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen 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. März 2026). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

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.

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

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.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Selumetinib	Kontinuierlich, 2 x täglich	365,0	1	365,0
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).²

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

Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

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	50 mg	100 mg	4 x 25 mg	365,0	1 460 x 25 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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 gegebenenfalls nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Erwachsene mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selumetinib 25 mg	60 HKP	13 329,94 €	1,77 €	0,00 €	13 328,17 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Tabax: 1. März 2026

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 und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede 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.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 beziehungsweise § 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 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

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

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

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

Kombinationstherapie

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

Kombinationspartner

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

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

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

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

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

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

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

freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 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:

Erwachsene 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 beziehungsweise geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Dezember 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 14. November 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Selumetinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 17. November 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Selumetinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Februar 2026 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. Februar 2026 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 9. März 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 23. März 2026 statt.

Mit Schreiben vom 24. März 2026 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. April 2026 übermittelt.

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 Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. April 2026 beraten und die Beschlussvorlage abschließend beraten.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. Mai 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. April 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	18. März 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. März 2026 24. März 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	1. April 2026 15. April 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. April 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. Mai 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. Mai 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken