

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 (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1))

Vom 3. Februar 2022

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Selumetinib (Koselugo) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses.....	13
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	14
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	15
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	16
2.4	Therapiekosten	16
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18

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 50 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 gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V). 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

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Selumetinib ist der 15. August 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 13. August 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Selumetinib zur Behandlung von inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen 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 15. November 2021 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 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 G21-24) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Selumetinib nicht abgestellt.

¹ 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 3. Februar 2022):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Selumetinib wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib zur Behandlung von plexiformen Neurofibromen (PN) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1 legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie SPRINT zugrunde. Da keine Daten aus direkt vergleichenden Studien vorliegen, legt der pharmazeutische Unternehmer zudem einen indirekten Vergleich mit externen Kontrollstudien vor.

Studie SPRINT

Bei der SPRINT-Studie handelt es sich um eine noch laufende, offene, einarmige, multizentrische Phase I/II-Studie. Für die Phase II wurden die Patientinnen und Patienten 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 Nutzenbewertung wird das Stratum 1 der Phase II der Studie SPRINT herangezogen. Stratum 2 der Phase II umfasst asymptomatische Personen, welche nicht vom Anwendungsgebiet von Selumetinib umfasst sind.

Insgesamt wurden in die Phase II für das Stratum 1 50 Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche eingeschlossen. Die Behandlung erfolgte in Zyklen von 28 Tagen ohne Einnahmepausen zwischen den Zyklen. Teilnehmende mit Krankheitsprogression innerhalb von 1,5 Jahren vor Studieneintritt erhielten das Studienmedikament so lange sie keine schweren Nebenwirkungen hatten und sich die Krankheit nicht verschlimmerte. Bei Studienteilnehmenden ohne Krankheitsprogression in den 1,5 Jahren vor Studieneintritt und ohne Ansprechen auf die Behandlung mit Selumetinib (Reduktion des Tumolvolumen um $\geq 20\%$) sollte die Behandlung nach 2 Jahren beendet werden. Die Patientinnen und Patienten sollten für insgesamt 7 Jahre nach Beginn der Behandlung mit Selumetinib oder 5 Jahre nach Beendigung der Behandlung mit Selumetinib in der Studie SPRINT nachverfolgt werden, je nachdem was länger ist.

In der Studie SPRINT wurde das klinisch relevanteste, inoperable PN, welches mittels volumetrischer 3D-MRT-Messung erfasst werden konnte, als Ziel-PN definiert.

Die Studie wurde in 4 Zentren in Nordamerika, durchgeführt. Als primärer Endpunkt wurde in der Phase II die objektive Ansprechrates (ORR) definiert. Die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten für die Phase II begann im August 2015.

Eine primäre Interimsanalyse erfolgte am 29. Juni 2018. Für diesen Datenschnitt liegen Ergebnisse zu allen erhobenen Endpunkten vor. Ein weiterer Datenschnitt vom 29. März 2019 wurde durch die U. S. Food and Drug Administration (FDA) angefordert. Zu diesem nicht-präspezifizierten Datenschnitt liegen Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Ein weiterer Datenschnitt wurde von der European Medicines Agency (EMA) im Zusammenhang mit der bedingten Zulassung von Selumetinib beauftragt (Phase II: 31. März 2021). Diese Daten liegen dem pharmazeutischen Unternehmer indes noch nicht vor.

Indirekte Vergleiche

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich von Selumetinib gegenüber Best-Supportive Care mit externen Kontrollstudien vor. Für 4 Studien (Fisher et al., 2008; Nguyen et al., 2012; Nguyen et al., 2013; Well et al., 2021) basiert der Vergleich auf publizierten Studien, welche zum Teil große Unterschiede hinsichtlich der eingeschlossenen Studienpopulation aufweisen und für die mangels ausführlicher Informationen zu Baseline-Charakteristika keine hinreichende Vergleichbarkeit mit der Studienpopulation der Studie SPRINT nachgewiesen werden kann.

Daneben führt der pharmazeutische Unternehmer für die Nutzenbewertung einen indirekten Vergleich mit einer prospektiven Beobachtungsstudie (NCI-08-C-0079) zum natürlichen Verlauf der NF1-Erkrankung sowie mit dem Placebo-Arm der RCT 01-C-0222 durch.

Die Studie zum natürlichen Verlauf dient als Rahmenprotokoll für das klinische Studienprogramm des National Cancer Institute – Pediatric Oncology Branch (NCI POB). Die eingeschlossene Studienpopulation umfasst eher Patientinnen und Patienten, die aufgrund der Schwere ihrer Erkrankung um eine Behandlung ihrer PN ersuchen und ist daher nur im geringen Maße repräsentativ für die allgemeine NF1-Population. Hierbei fehlen Angaben bspw. zur Operationalisierung der erhobenen Endpunkte. Ferner zeigen sich Unterschiede in den Ein- und Ausschlusskriterien (z. B. keine Notwendigkeit einer PN-bezogenen Morbidität; keine Kriterien bezüglich Leber-, Lungen-, Nieren- und Herzfunktion und Infektionen; kein

Ausschluss von Personen mit Gliom oder malignem peripheren Nervenscheidentumor, welche eine Behandlung mit Chemo- oder Strahlentherapie erfordern), sodass die Patientenpopulation insgesamt breiter ist als die der SPRINT-Studie.

Auch die Studienpopulation des Placebo-Arms der Studie 01-C-0222 unterscheidet sich wesentlich von der SPRINT-Studie, da in die Studie 01-C-0222 bei ansonsten sehr ähnlichen Einschlusskriterien nur Personen mit einer progressiven Erkrankung (≥ 20 % Zunahme des Volumens der PN, oder ≥ 13 % Zunahme in zweidimensionalen Messungen, oder ≥ 6 % Zunahme in eindimensionaler Messung über die 2 letzten volumetrischen Magnetresonanztomographie(MRT)-Scans oder innerhalb eines Jahres vor Einschluss in die Studie) eingeschlossen wurden. In der Studie SPRINT lag der Anteil an Personen mit progressiver Erkrankung (≥ 20 % Zunahme des PN-Volumens innerhalb von 12 bis 15 Monaten vor Einschluss) lediglich bei 42 %. Weitere Unterschiede zwischen den Studienpopulationen zu Baseline zeigen sich bezüglich demographischer Faktoren wie Alter (Teilnehmende in der Studie SPRINT sind ca. 2 Jahre älter als in Kontrollstudien) und bezüglich Krankheitscharakteristika (Tumorzellen in der Studie SPRINT ca. 1,5 x größer als in externen Kontrollstudien). Aus den genannten Gründen werden in der Bewertung die eingereichten externen Kontrollstudien nicht für einen indirekten Vergleich mit der SPRINT-Studie herangezogen.

Zu den Ergebnissen der SPRINT-Studie

Mortalität

In der Phase II der Studie SPRINT wurden bis zum Datenschnitt vom 29. März 2019 keine Todesfälle beobachtet. Es lässt sich keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde als ein sekundärer Endpunkt in der Studie SPRINT erhoben und definiert als die Zeit vom ersten Zyklus der Studienbehandlung bis zur Progression oder zum Tod durch jegliche Ursache, unabhängig davon, ob die Studienteilnehmenden 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 Endpunktkomponente „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 bildgebenden 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.

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

Veränderung des Tumorumens

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

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 Tumorumens“ als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass die Tumorgröße relevant reduziert wird.

In der SPRINT-Studie konnte eine Reduktion der Zielläsion (beste erreichte prozentuale Volumenreduktion) von -25 % gezeigt werden. Ca. 96 % der Patientinnen und Patienten erfuhren eine Volumenreduktion im Verlauf der Studie während der Behandlung mit Selumetinib. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe besteht zunächst grundsätzlich die Frage, inwieweit es sich um einen Effekt der Behandlung handelt. Bei dem vorliegenden Krankheitsbild und -stadium kann jedoch mit hinreichender Sicherheit angenommen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine Spontanremissionen auftreten.

Bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse fallen folgende Unsicherheiten ins Gewicht: Zum einen wurde in Bezug auf die Operationalisierung des Endpunkts bei der Mehrzahl der Studienteilnehmenden nicht erfasst, wie sich die Therapie mit Selumetinib auf weitere bei den Patienten vorliegende plexiforme Neurofibrome auswirkt, die nicht als Zielläsion klassifiziert wurden. Darüber hinaus kann aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht eingeschätzt werden, inwieweit sich die seit Einschluss in die Studie beobachteten Veränderungen von natürlich vorkommenden Schwankungen z.B. aufgrund des Flüssigkeitsanteils im Tumor durch äußere Faktoren abgrenzen lassen.

Grundsätzlich ist jedoch eine Volumenreduktion der Tumore in diesem Anwendungsgebiet als Therapieziel zu betrachten, da diese die relevante Ausprägung der Erkrankung darstellen und ursächlich sind für eine ggf. bestehende Symptomatik mit Funktionseinschränkungen sowie mit Entstellung einhergehen können.

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

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die Objektive Ansprechrate wurde als primärer Endpunkt in der SPRINT Studie erhoben und definiert als der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten der Phase II, welche ein bestätigtes vollständiges oder partielles (Verringerung des Volumens der Ziel-PN um 20 %

oder mehr) Ansprechen erreichen. Das Ansprechen gilt als bestätigt, wenn es innerhalb von 3 bis 6 Monaten erneut beobachtet wird.

Die Erhebung des Endpunkts Objektive Ansprechrates erfolgte entsprechend der Operationalisierung nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren. Daher wird die Objektive Ansprechrates in der vorliegenden Operationalisierung als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

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

In der Studie SPRINT wurden folgende Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik, von körperlichen Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben:

Globalbeurteilung der klinischen Veränderung

Die Globalbeurteilung der klinischen Veränderung wurde mittels Global Impression of Change (GIC) erfasst. Der GIC ist eine 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 ab 5 Jahren erfolgte eine Fremdeinschätzung durch die Eltern/Betreuer. Die Erfassung der Globalbeurteilung der klinischen Veränderung mittels GIC wird als geeignet erachtet.

Für die Eltern-/Betreuerversion des GIC lagen im Dossier keine separaten Auswertungen für Kinder unter 8 Jahren vor, diese wurden jedoch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht.

Es zeigen sich in der Studie SPRINT 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.

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. Jedoch ist die Validität der in der SPRINT-Studie eingesetzten Version des PII nicht ausreichend belegt, um für die Nutzenbewertung herangezogen werden zu können.

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.

Es zeigen sich Verbesserungen gegenüber des Ausgangswerts im zeitlichen Verlauf in dem Endpunkt „schlimmster Schmerz“ für Patientinnen und Patienten ab 8 Jahren. Der Endpunkt „Schmerz“ wurde bei Kindern unter 8 Jahren nicht erhoben.

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

Für die mittels Teller-Acuity-Sehtesttafeln gemessene Sehschärfe sind die Informationen zur Operationalisierung nicht ausreichend und die Durchführung sowie Standardisierung des Tests ist nicht nachvollziehbar. Daher wird dieser Endpunkt für die Nutzenbewertung nicht herangezogen.

HOTV-Test

Die Messung der Sehschärfe mittels HOTV wird als valide erachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen.

In die Analyse zur Sehschärfe konnten insgesamt nur 5 Patientinnen und Patienten für das vom PN-betroffene Auge einbezogen werden. Gegenüber dem Ausgangswert wurden keine Verbesserungen und eine Verschlechterung für das vom PN-betroffene Auge beobachtet. Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse ist aufgrund des offenen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe und des kleinen Stichprobenumfangs jedoch 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.

Davon unbenommen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie SPRINT zum Endpunkt keine Aussage zum Zusatznutzen treffen, da keine Kontrollgruppe vorliegt. Der Endpunkt Proptosis / Exophthalmus wird ergänzend dargestellt.

Erhebung der Motorfunktion mittels Grooved Pegboard Test

Der Grooved Pegboard Test wurde bei Kindern ab 5 Jahren und Jugendlichen 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.

Hinsichtlich des Grooved Pegboard Test werden leichte bis moderate Verbesserungen im Zeitverlauf festgestellt. Jedoch kann aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht unterschieden werden, ob diese Verbesserungen durch die Behandlung mit Selumetinib oder bspw. durch Übungseffekte bedingt sind. Für Patientinnen und Patienten 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.

Aus den genannten Gründen ergeben sich relevante Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse zu diesem Endpunkt, weshalb dieser in der vorliegenden Bewertung 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.

Für die PROMIS-Skalen „Mobilität“ und „Obere Extremitäten“ werden zur Studiervisite vor Zyklus 13 leichte Verbesserungen zur Baseline bei Patientinnen und Patienten im Alter von 8 bis 18 Jahren beobachtet. Für Patientinnen und Patienten unter 8 Jahren und Motor-PN-bezogener Morbidität liegen keine separaten Auswertungen der Eltern-/Betreuerversion des PROMIS-Fragebogens vor, sondern nur Auswertungen der Eltern-/Betreuerversion für die gesamte Studienpopulation ab 5 Jahren, sodass diese Population in der Nutzenbewertung unberücksichtigt bleibt.

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 „Schlafprobleme“, „Häufiges Aufwachen in der Nacht“, „Kopfschmerzen“, „Würgen“, „Schnarchen“, „Husten“, „Kurzatmigkeit bei Belastung“, „Schwäche“, „Muskelschmerzen“ und „Kribbeln“ häufiger ($\geq 10\%$ Unterschied zur Studiervisite vor Zyklus 13) von einer Verbesserung der Symptome als einer Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert berichtet. Umgekehrt wurde für die Symptome „Anschwellen der Füße/Hände“ und „Diarrhö“ zum Zeitpunkt vor Zyklus 13 häufiger ($\geq 10\%$ Unterschied) eine Verschlechterung der Symptome als eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert berichtet. Zu früheren Erhebungszeitpunkten wurde für die Symptome „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.

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. Für die Eltern-/Betreuerversion des PedsQL lagen im Dossier keine separaten Auswertungen für Kinder unter 8 Jahren vor, diese wurden jedoch im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht.

Die Ergebnisse der Phase II der Studie SPRINT zeigen eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert für Kinder unter 8 Jahren sowie ab 8 Jahren.

Zusammenfassende Beurteilung der oben genannten Endpunkte zur Untersuchung der Symptomatik, von körperlichen Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität:

Die Symptomatik und die körperlichen Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sind bei Patientinnen und Patienten mit plexiformen Neurofibromen patientenindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt. Die Erhebung dieser Zielgrößen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in klinischen Studien, wie vorliegend in der Studie SPRINT, wird vom G-BA ausdrücklich befürwortet. Vor dem Hintergrund der besonderen Ausprägungen der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet haben entsprechend geeignete Endpunkte einen hohen Stellenwert in der Nutzenbewertung. Entsprechende Daten könnten unter anderem die relevante Beurteilung ermöglichen, wie sich Effekte auf das Tumolvolumen auf Symptomatik, körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. 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 oben dargelegt, weitere relevante Unsicherheiten vor. Insgesamt lässt sich somit auf Basis dieser Endpunkte keine Aussage zum Zusatznutzen ableiten.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Bei nahezu allen in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten trat ein unerwünschtes Ereignis auf. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt (48 Patientinnen und Patienten (98 %)).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Bei 12 von 50 der Patientinnen und Patienten (24 %) trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) auf. Als häufigste SUE sind zu nennen „Infektionen und Infestationen“ sowie „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Bei 31 von 50 Studienteilnehmenden (62 %) trat mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf. Die häufigsten UE mit einem Schweregrad ≥ 3 stellten „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“, „Infektionen und Infestationen“, „Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Nervensystems“, sowie „Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ dar.

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 86 % der Studienteilnehmenden traten als UE von besonderem Interesse „Muskelbezogene Effekte“ auf. Als weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind zu nennen: „Ausschlag, nicht akneiform“, „Ausschlag, akneiform“, „Effekte der Entzündung der oralen Mundschleimhaut“, „Erkrankungen des Nagels“, „Effekte der Leukopenie“, „Effekte der Erythropenie“, „Effekte der Herzinsuffizienz“, „Netzhaut betreffende Effekte“ sowie „Effekte der Thrombozytopenie“.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung 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 zum Gesamtüberleben, Morbidität, Lebensqualität und zu den Nebenwirkungen vor.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich mit externen Kontrollstudien vor. Die externen Kontrollstudien werden aufgrund fehlender Informationen zu Baseline-Charakteristika bzw. einer mangelnden Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studienpopulationen mit der Studienpopulation der Studie SPRINT nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Somit liegt für die vorliegende Bewertung keine Kontrollgruppe für eine vergleichende Bewertung 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 zu Studienbeginn eine relevante Reduktion des Tumolvolumens. Angesichts der besonderen Ausprägungen der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet, die unter anderem äußerlich sichtbare Tumoren sowie tumorbedingte Entstellungen und Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumore umfassen, stellt die

Reduktion des Tumorzvolumens grundsätzliche ein wichtiges Therapieziel dar. Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten in Bezug auf die 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.

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 Tumorzvolumen auf Symptomatik, körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. In der vorliegenden Bewertung lassen sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe allerdings keine validen Aussagen ableiten.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Selumetinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aufgetreten. 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.

Hieraus resultiert bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Selumetinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Für die der vorliegenden Bewertung zugrunde liegenden Studie SPRINT werden die Ergebnisse zu einem weiteren Datenschnitt erwartet. Von der European Medicines Agency (EMA) wurde im Zusammenhang mit der bedingten Zulassung von Selumetinib ein Datenschnitt zum 31. März 2021 beauftragt. Die Daten aus diesem Datenschnitt lagen dem pharmazeutischen Unternehmer für die vorliegende Nutzenbewertung indes noch nicht vor.

Vor dem Hintergrund, dass weitere klinische Daten erwartet werden, die für die Bewertung des Nutzens des Arzneimittels relevant sein können, ist es gerechtfertigt, den Beschluss zeitlich zu befristen bis weitere wissenschaftliche Erkenntnisse für die Bewertung des

Zusatznutzens von Selumetinib vorliegen. Die Befristung ermöglicht eine Einbeziehung der erwarteten Ergebnisse zu einem weiteren Datenschnitt der Studie SPRINT in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juli 2023 als angemessen erachtet.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, auf Basis des Datenschnitt zum 31. März 2021 aus der Studie SPRINT vorgelegt werden.

Eine Abänderung der Frist kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend oder zu lang ist.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für Selumetinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Selumetinib einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung für Selumetinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 bis 6 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Koselugo mit dem Wirkstoff Selumetinib.

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

Der Nutzenbewertung von Selumetinib wird die noch laufende, einarmige, offene, multizentrische Phase I/II Studie SPRINT zugrunde gelegt.

Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer einen indirekten Vergleich mit externen Kontrollstudien vor. Die Kontrollstudien werden aufgrund fehlender Informationen zu Baseline-Charakteristika bzw. einer mangelnden Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studienpopulationen mit der Studienpopulation der Studie SPRINT nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Somit liegt für die vorliegende Bewertung keine Kontrollgruppe für eine vergleichende Bewertung 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 zu Studienbeginn eine relevante Reduktion des Tumolvolumens. Angesichts

der besonderen Ausprägungen der Erkrankung im vorliegenden Anwendungsgebiet, die unter anderem äußerlich sichtbare Tumoren sowie tumorbedingte Entstellungen und Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumore umfassen, stellt die Reduktion des Tumorumfanges grundsätzlich ein wichtiges Therapieziel dar. Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten in Bezug auf die 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 geeigneten Messinstrument erhoben. Die Erhebung dieser Endpunkte wird grundsätzlich befürwortet und könnte die relevante Beurteilung ermöglichen, wie sich Effekte auf das Tumorumfang auf Symptomatik, körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. In der vorliegenden Bewertung lassen sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe allerdings keine validen Aussagen ableiten.

Hinsichtlich der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind unter der Behandlung mit Selumetinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen aufgetreten. 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.

Aus der Aussagekraft der Nachweise resultiert ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen.

Die Geltungsdauer des Beschlusses wird bis zum 1. Juli 2023 befristet, da Ergebnisse aus einem weiteren Datenschnitt zur Studie SPRINT erwartet werden.

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: 23. Dezember 2021):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2022).

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/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/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.² 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 m² für 3-Jährige bzw. 1,81 m² 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/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Selumetinib					
3 Jahre	25 mg/m ² KOF = 20 mg + 10 mg ³	30 mg	3 x 10 mg	365	1095 x 10 mg
17 Jahre	25 mg/m ² KOF = 45 mg + 45 mg	90 mg	(1 x 25 mg + 2 x 10 mg) + (1 x 25 mg + 2 x 10 mg)	365	(365 x 25 mg + 730 x 10 mg) + (365 x 25 mg + 730 x 10 mg)

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

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

³ Dosierung gemäß Schema in Fachinformation von Selumetinib

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 HKP	6 676,40 €	1,77 €	378,00 €	6 296,63 €
Selumetinib 25 mg	60 HKP	16 604,57 €	1,77 €	945,00 €	15 657,80 €
Abkürzung: HKP: Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2022

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt.

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 entsprechend der Fachinformation keine regelhaften ärztlichen Behandlungen oder sonstige Leistungen In Anspruch genommen werden müssen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

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 13. August 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Selumetinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 15. November 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2021 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten wurde am 11. Januar 2022 vorgelegt.

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 25. Januar 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 3. Februar 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2021	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	15. Dezember 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	21. Dezember 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	5. Januar 2022 19. Januar 2022	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Januar 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	3. Februar 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 3. Februar 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken