



# **Mündliche Anhörung**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Selumetinib (D-1265 + D-1266)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 23. März 2026  
von 13:00 Uhr bis 13:49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH:**

Frau Emmermann

Frau Nemeth

Herr Dr. Martinka

Herr Reindl

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf:**

Herr PD Dr. Farschtschi

Angemeldete Teilnehmende der Firma **SpringWorks Therapeutics Germany GmbH:**

Frau Dr. Osowski

Frau Dr. Uhl

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag und wir beschäftigen uns jetzt mit Selumetinib in zwei Dossiers. Zum einen haben wir das Dossier-1265 – das ist die Behandlung von Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit PN bei Neurofibromatose Typ 1 – und das Dossier-1266 – das sind die Erwachsenen. Beides ist Orphan, Überschreiten der 30 Millionen-Euro-Grenze.

Basis der heutigen Anhörung sind neben dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers die Dossierbewertungen des IQWiG vom 10. und 11. Februar dieses Jahres. Wir haben zu der Dossierbewertung des IQWiG Stellungnahmen erhalten von: Alexion Pharma Germany GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, Frau Dr. Vaassen der Sana Kliniken Duisburg und Herrn PD Dr. Farschtschi vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, als weitere pharmazeutische Unternehmer SpringWorks Therapeutics Ireland Limited und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Alexion Pharma Germany müssten anwesend sein Frau Emmermann, Frau Nemeth, Herr Dr. Martinka und Herr Reindl, für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Herr PD Dr. Farschtschi, für SpringWorks Therapeutics Germany Frau Dr. Osowski und Frau Dr. Uhl sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

**Frau Emmermann (Alexion Pharma):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Emmermann, Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Frau Emmermann (Alexion Pharma):** Danke schön. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass Sie mir die Möglichkeit geben, an dieser Stelle auf einige zentrale Punkte einzugehen und unsere Sichtweise kurz darzustellen. Mit mir in dieser Anhörung sind Herr Dr. Martinka, der bei uns in der Medizin für den Bereich NF1 zuständig ist, Frau Yulia Nemeth aus dem Bereich Market Access sowie Herr Stefan Reindl, der uns bei der Erstellung der Dossiers unterstützt hat. Mein Name ist Antje Emmermann, und ich leite bei Alexion den Bereich Market Access für Deutschland.

Die Neurofibromatose Typ 1 mit plexiformen Neurofibromen, um die es heute geht, ist eine seltene genetische Erkrankung, die das Leben von Betroffenen von Kindheit an maßgeblich beeinflusst und zu schwerwiegenden Verläufen mit einem sehr heterogenen klinischen Krankheitsbild führen kann. Plexiforme Neurofibrome sind zwar histologisch benigne Tumoren, erfordern jedoch aufgrund ihres progredienten infiltrativen Wachstums und der erheblichen Symptombelastung eine ganz andere therapeutische Perspektive als onkologische Erkrankungen.

Es geht nicht um Überlebensverlängerung, sondern um die Stabilisierung oder Umkehr des Tumorwachstums, die Vermeidung von Komplikationen und vor allem um die Linderung der erheblichen Symptombelastung. Die Tumoren können überall im Körper auftreten und beeinträchtigen je nach Lokalisation die Motorik, Atmung, Blasen- und Darmfunktion sowie das Sehen. Sie verursachen erhebliche tumorassoziierte neuropathische Schmerzen und führen zu oft deutlich sichtbaren Entstellungen.

Viele Tumoren sind aufgrund ihrer Lage oder Ausdehnung nicht operabel, und selbst nach Operationen treten häufig Rezidive auf. Die Alltagsbewältigung, Erwerbsfähigkeit und

gesellschaftliche Teilhabe dieser Patienten sind deutlich eingeschränkt und entsprechend ist der medizinische Bedarf in diesem Bereich enorm hoch.

Bereits seit 2021 ist Selumetinib in Deutschland als erste kausale Therapie für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche zugelassen und in der Indikation etabliert. Seit Januar 2026 besteht auch für Kinder ab einem Jahr eine Zulassung für ein eigens entwickeltes Granulat. Mit der pivotalen Phase-II-Studie SPRINT sowie den im Dossier vorgelegten aktualisierten Studien ist die Datenbasis von Selumetinib deutlich erweitert. Größere Fallzahlen und längere Nachbeobachtungszeiträume belegen konsistente, klinisch relevante Effekte auf patientenrelevante Endpunkte und stärken die Aussagesicherheit. Gleichzeitig bestätigt sich das Sicherheitsprofil von Selumetinib als gut handhabbar. Dementsprechend sehen wir hier einen echten Zusatznutzen.

Seit Oktober 2025 besteht nun auch die Zulassung von Selumetinib für erwachsene Patienten. Diese basiert auf der ersten und einzigen randomisierten, placebokontrollierten Phase-III-Studie KOMET. Diese Studie liefert in dieser seltenen Indikation Evidenz der höchsten Stufe 1b. Sowohl in der SPRINT- als auch in der KOMET-Studie wurde als zentraler Endpunkt die Reduktion des Tumorumfanges erhoben. Bei NF1-PN ist eine Reduktion des Tumorumfanges unmittelbar patientenrelevant, da sie Kompressionen verhindert, Funktionen erhält, in manchen Fällen erst eine spätere operative Behandlung ermöglicht und somit die Lebensqualität maßgeblich verbessern kann. Der G-BA hat die Patientenrelevanz bereits in den vorangegangenen Verfahren anerkannt.

Die KOMET-Studie bei Erwachsenen zeigte, dass es unter Selumetinib-Therapie im Vergleich zu BSC eine siebenfach höhere Wahrscheinlichkeit gab, eine relevante Reduktion des Tumorumfanges zu erzielen. Dieses Ansprechen zeigte sich im Median innerhalb von weniger als vier Monaten und hielt bei 64 Prozent der Patienten mindestens zwölf Monate an. Ebenso entscheidend sind die Effekte auf die Symptomverbesserung, insbesondere die Schmerzreduktion. Chronische Schmerzen und Schmerzspitzen gehören zu den belastendsten Symptomen, die oftmals kaum auf eine Behandlung mit starken Analgetika einschließlich Opioiden ansprechen und bei Langzeitanwendung erhebliche Nebenwirkungen und Abhängigkeitsrisiken mit sich bringen.

Neben der Tumorumfangreduktion zeigte sich in der KOMET-Studie eine ganze Reihe weiterer statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse, die insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen begründen. Selumetinib zeigte deutliche statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile bei der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung chronischer PN-Schmerzen und bei Schmerzspitzen. Diese Vorteile zeigten sich konsistent über mehrere im Dossier ausgewertete schmerzbezogene Endpunkte. Dabei war die Schmerzreduktion nachhaltig, wie ergänzende Analysen zur dauerhaften Verbesserung und Responderanalysen zu Woche 48 belegen. Zusätzlich zeigte sich unter Selumetinib eine dauerhafte Verbesserung der täglichen Funktionsfähigkeit.

Das Sicherheitsprofil von Selumetinib ist gut charakterisiert und war in der KOMET-Studie konsistent mit den Erfahrungen aus der pädiatrischen Anwendung. Im direkten Vergleich mit Placebo zeigten sich erwartungsgemäß mehr unerwünschte Ereignisse unter aktiver Therapie mit Selumetinib. Durch etablierte Managementstrategien waren sie insgesamt gut handhabbar und führten selten zum Therapieabbruch.

Mittlerweile liegt eine breite klinische Erfahrung in der pädiatrischen Anwendung über fünf Jahre mit weltweit über 7.000 behandelten Patienten vor. Selumetinib ist somit in der Anwendungspraxis etabliert und adressiert den ungedeckten Bedarf durch die erste kausale, krankheitsmodifizierende Therapie, die nicht nur direkt das Tumorstadium kontrolliert und reduziert, sondern auch die patientenrelevanten Endpunkte Schmerz, Ansprechen und tägliche Funktionsfähigkeit über alle Altersgruppen hinweg nachhaltig verbessert.

Abschließend möchte ich auf das Thema der Patientenzahlen zu sprechen kommen. Wir haben mit unserer Stellungnahme zu Erwachsenenindikation die Anmerkungen des IQWiG adressiert und die Berechnungen methodisch geschärft. Wir stützen uns jetzt auf Daten aus Patientenakten und Meta-Analysen. Wir haben somit eine noch belastbarere Basis geschaffen.

Für Kinder gibt es bereits eine etablierte Populationsgröße aus früheren Beschlüssen, und in unserer aktuellen methodisch korrigierten Berechnungen auf Basis der IQWiG-Anmerkungen liegen wir hier im Mittel bei 616 GKV-Patienten. Diese Größenordnung ist somit etabliert und unstrittig. Demgegenüber sehen wir im Beschluss zu Mirdametinib eine außerordentlich niedrige Patientenzahl von im Mittel 718 Patienten für alle Altersgruppen. Davon ausgehend gäbe es rein rechnerisch nur circa 100 Erwachsene in dieser Indikation.

Diese Patientenzahl ist aus den folgenden Gründen logisch nicht nachvollziehbar: Bei NF1 handelt es sich um eine genetische Erkrankung, die ein Leben lang besteht. Die Kinder werden erwachsen, und da die Lebenserwartung nicht deutlich kürzer ist, dauert die Phase des Erwachsenseins drei- bis viermal länger als die Kindheit. Zusätzlich gibt es aufgrund der Heterogenität der Symptome nicht wenige Patienten, bei denen diese Diagnose erst im Erwachsenenalter gestellt wird. Rein demografisch muss die Zahl der Erwachsenen deutlich über der Kinderzahl liegen. Unsere Berechnung von circa 1.600 bis 3.900 Erwachsenen bildet genau dieses natürliche Verhältnis ab. Sie ist logisch passend zu den etablierten Kinderzahlen und entspricht unserer Erfahrung im Anwendungsgebiet. Es stellt aus unserer Sicht die einzig plausible und bestverfügbare Schätzung dar. – Wir freuen uns nun auf eine konstruktive Diskussion mit Ihnen und Ihre Fragen. Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Emmermann, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Herrn PD Dr. Farschtschi. Herr Farschtschi, Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass die MRT-basierte volumetrische Erfassung von plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 eine standardisierte und etablierte Methode zur objektiven Überprüfung sei. Es ist von Frau Emmermann gesagt worden. Wir haben uns mehrfach mit dem Tumolvolumen und der Volumenreduktion beschäftigt, aber es wäre trotzdem wichtig, dass Sie diesbezüglich zum Stellenwert des Endpunkts Volumenänderung der Zielläsion bei NF1-PN ausführen könnten, damit wir das im Protokoll haben. Dann gehen wir auf die weiteren Dinge ein. Bitte schön.

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Dazu möchte ich gerne zwei Dinge sagen: Zum einen muss man zwischen wissenschaftlicher Auswertung und klinischer Verlaufskontrolle unterscheiden. Für das klinische ist die Symptomkontrolle wesentlich wichtiger. Weil die Volumetrie sehr aufwendig ist, wird sie im klinischen Rahmen nicht immer so angewendet, wie das im Rahmen von Studien der Fall ist. Der zweite Punkt ist: Die Limitation der Volumetrie gibt es gerade bei diffusen plexiformen Neurofibromen. Trotzdem ist es im Rahmen von groß angelegten Studien ein sehr wertvoller objektivierbarer Parameter und ein sehr wichtiges Surrogatmaß für die Reduktion und die Wachstumskontrolle von plexiformen Neurofibromen, die wiederum, und das wissen wir genau, durch klinische Korrelation gut mit Symptomen korreliert. Insofern halte ich es als Studienmaß für einen sehr wertvollen Parameter. Das ist auch durch die REINS-Gruppe, also durch das Internationale Komitee zur Entwicklung von Endpunkten im Rahmen von NF-Studien, so festgehalten worden. Für die klinische, alltägliche Kontrolle ist das sicherlich noch ein offener Diskussionspunkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Farschtschi. – Ich schaue in die Runde der Bänke und des IQWiG. Gibt es Fragen? – Frau Pitura von der Kassenerztlichen Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Pitura:** Ich habe eine Anschlussfrage zu diesem Thema an die Kliniker. Das IQWiG bewertet den Endpunkt Volumenänderung in der vorgelegten Operationalisierung in seiner Nutzenbewertung als nicht geeignet für die Nutzenbewertung. Das IQWiG schreibt, wie groß

die Volumenreduktion sein muss, um eine solche spürbare Verbesserung hervorzurufen. Patientenindividuell und allein auf Basis einer prozentualen Veränderung ist keine Aussage über die Auswirkungen der Volumenreduktion auf die Symptomatik möglich. Das IQWiG schreibt weiter, dass lediglich bei einer vollständigen Rückbildung mit Sicherheit von einer patientenrelevanten Verbesserung ausgegangen werden kann.

Daher möchte ich die Kliniker fragen: Können Sie sich zu dieser Aussage und zu der Responsschwelle von 20 Prozent äußern, die hier in der Studie gemäß der REiNS-Kriterien angewendet wurde? Sie haben gerade gesagt, in der Klinik wird das nicht so angewendet wie in Studien. Sie haben auch von der Korrelation mit Symptomen gesprochen. Vielleicht können Sie dazu noch einmal genauer ausführen. Vielen Dank.

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

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Das Argument ist so sicherlich nicht haltbar. Ich glaube, da werden die Maßstäbe angelegt, die man für onkologische Endpunkte definiert. Ein vollständiges Verschwinden dieser gutartigen im Rahmen der Erkrankung NF1 auftretenden Tumoren ist durch medikamentöse Therapien in dem Kontext, wie sie jetzt eingesetzt werden, nicht vorstellbar und auch nicht Kriterium. Gerade weil es gutartige Tumoren sind, sind aggressive Therapien, die zum Beispiel auch einen hohen Umgebungsschaden machen, nicht sinnvoll.

Diese 20 Prozent, die im Rahmen der REiNS-Kriterien angelegt wurden, sind schon sehr weit gefasst. Im Rahmen anderer Responsekriterien sind die Prozentschwellen deutlich niedriger. Alles, was unter 20 Prozent ist, wird als nicht signifikant angesehen. Das ist schon sehr hoch gefasst. Die Volumetrie ist nicht schlecht, weil sie so ungenau oder so unscharf ist, sondern weil sie umständlich und aufwendig ist und das in der klinischen Routine eine Schwierigkeit darstellt. Gerade für Ganzkörpervolumenberechnungen gehen mehrere Stunden für die Radiologen drauf, um diese Tumoren so genau zu erfassen. Aber es ist ein sehr wertvolles Maß.

(Tonausfall)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Farschtschi, Sie sind eingefroren. Wir müssen eine Sekunde warten.

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Hören Sie mich wieder?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, jetzt sind Sie wieder da.

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Wir blicken auf viele Erfahrungen zurück, was das Wachstumsverhalten plexiformer Neurofibrome angeht. Dazu haben wir auch selber Studien vorgelegt. Es gibt dazu viele nationale und internationale Studien. Wir wissen, dass diese Tumoren bestimmte Wachstumsdynamiken in bestimmten Altersgruppen aufweisen, bei jungen Kindern aber auch in der Pubertät und bei jungen Erwachsenen, und dass eine Unterbindung dieser Wachstumsprogression sehr wohl einen hohen klinischen Nutzen hat. In der Regel wird ein Großteil dieser Tumoren chirurgisch behandelt, was die Gefahr der Malignisierung unterbindet. Aber es gibt viele Fälle, bei denen diese sehr raumgreifenden Tumoren nicht vollständig oder symptomorientiert chirurgisch behandelt werden können. In den Fällen ist eine auch in dieser Größenordnung liegende Größenreduktion oder allein schon ein Progressstopp dieser Tumoren ein enormer Gewinn für die Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Farschtschi. – Frau Pitura, Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Pitura:** Ja, vielen Dank. Vielleicht könnten Sie noch etwas zu der Korrelation zwischen Volumenreduktion und Symptomen aus der klinischen Praxis sagen.

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

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Das ist auch nicht einfach in wenigen Sätzen zu beantworten, weil diese Tumoren sehr unterschiedlich sind. NF1 ist die Erkrankung mit der größten kumulativen Tumorlast im menschlichen Körper. Die Tumoren können praktisch überall im Körper liegen, von der Schädelbasis über proximal entlang der Wirbelsäule, Plexus, aber auch sehr weit peripher. Natürlich ist ein großer Tumor, der oberflächlich liegt, anders zu bewerten als zum Beispiel ein kleiner, kompakter Tumor, der aufs Myelon drückt, wo wenige Millimeter schon einen enormen Unterschied machen. In den Studien ist das mehr oder weniger eine Bilanzaussage über all diese Tumormanifestationen hinweg.

Klinisch, das wissen wir, profitieren zum Beispiel gerade Patienten mit sehr hoher spinaler Tumorlast – auch das ist in mehreren Studien veröffentlicht – besonders von dieser Tumolvolumenreduktion viel früher bei kleineren Tumolvolumenreduktionen als zum Beispiel große periphere Tumoren, wobei aber nicht alle klinischen Manifestationen oder Symptome einheitlich erfasst werden können. Es gibt zum Beispiel Patienten, die durch eine graduelle Verringerung, die vielleicht noch nicht signifikant ist, also unter 20 Prozent, einen erheblichen funktionellen Benefit erfahren, gerade wenn die Tumoren zum Beispiel im Bereich der Trachea liegen, Atemprobleme machen, im Bereich der Halswirbelsäule liegen und Mobilitätseinschränkungen machen.

Ich habe einen Patienten, von dem habe ich auch letztes Mal berichtet, der zum Beispiel wieder einen Rucksack tragen kann, den er vorher nicht tragen konnte. Insofern ist es durchaus so, dass die Patienten auch unter einer Volumenreduktion von 20 Prozent klinische Vorteile haben. Der klinische Vorteil setzt in der Regel früher ein als das volumetrische Ergebnis, was wir oft erst etwas später berechnen und nachweisen können. Aber die Korrelation zwischen volumetrischem Ansprechen und klinischem Ansprechen ist sowohl in den Studien als auch in der klinischen Erfahrung mehrfach gezeigt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

**Frau Pitura:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ich habe jetzt Frau Teupen, Frau Benestante und Herrn Vervölgyi. Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Wir haben eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG kritisiert, dass zu der Frage der Relevanz der Volumenreduktion keine Effektschätzer vorgelegt wurden und auch bei den vorgelegten anderen Studien Baseline-Charakteristika fehlten. Können Sie dazu noch etwas sagen? Das würde uns interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte für den pU antworten? Herr Reindl, bitte.

**Herr Reindl (Alexion Pharma):** Ich habe die Frage so verstanden, dass wir für das Tumolvolumen keine Effektschätzer vorgelegt haben. Dazu möchten wir gern sagen, dass wir im Dossier die Vorgaben der Dossiervorlage erfüllt haben. Wir haben die Effektschätzer für das Tumolvolumen, sowohl binäre Endpunkte als auch kontinuierliche Endpunkte, dargestellt. Wir haben unseres Erachtens alle Effektschätzer vorgelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Reindl. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Das nehmen wir zur Kenntnis. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Benestante von der KBV, bitte.

**Frau Dr. Benestante:** Wir haben hier die erste Bewertung für Selumetinib für Erwachsene vorliegen. Deshalb möchte ich die Kliniker bitten, darauf einzugehen, welche Unterschiede es bei Erwachsenen und Kindern gibt, wenn es um die Tumolvolumenreduktion und die Spontanremission geht.

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

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Spontanremission von plexiformen Neurofibrom ist eine Rarität. Es gibt ein Paper von Plotkin et al., die in einer kleinen Subgruppe diese Spontanremission in der klinischen Erfahrung beschrieben haben. Wir sind wahrscheinlich das weltweit größte NF-Zentrum. Ich sehe alleine 1.700 Patienten pro Jahr. Das ist wirklich eine Rarität. Die können manchmal Größenschwankungen zeigen, die auch von äußeren Faktoren wie zum Beispiel insgesamt Gewichtsreduktion und von technischen Faktoren abhängig sind, weil diese diffusen Anteile der plexiformen Neurofibrome im MRT gerade bei der Fettsättigung unterschiedlich in den T2-Wichtungen zur Darstellung kommen. Aber ein vollständiges Verschwinden von Tumoren kommt nicht vor.

Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern gibt es auf jeden Fall. Statistisch gesehen sind vor allem Erwachsene, auch vor allem junge Erwachsene, von einer möglichen Malignisierung betroffen. Das Lebenszeitrisko bei Vorliegen von plexiformen Neurofibromen liegt zwischen 10 und 15 Prozent. Sehr selten sind Kinder betroffen. Grundsätzlich ist aber das Auftreten von neuen Symptomen wie zum Beispiel Schmerzen, was ein Zielsymptom der medikamentösen Behandlung ist, immer auch ein mögliches Warnsymptom einer malignen Entartung, die aber nicht primär durch eine alleinige MEK-Inhibitor-Therapie behandelt wird. Insofern muss diese Abklärung, diese Differenzierung erfolgen, gerade wenn neue Symptome aufgetreten sind. Das ist bei Erwachsenen die größere Herausforderung.

Außerdem ist es so, dass in unserer Wahrnehmung, das sind unveröffentlichte Daten aus unserer Kohorte, ungefähr ein Drittel der Kinder Symptome von plexiformen Neurofibromen zeigen kann und ungefähr zwei Drittel der Erwachsenen. Das heißt diese Tumoren, auch wenn das Wachstumsverhalten im frühen Kindesalter durchaus schneller ist, können im Erwachsenenalter neu zu Beschwerden führen, vor allem zu funktionellen Einschränkungen wie Mobilitätseinschränkungen. Auch das Gewicht dieser Tumoren kann, wenn sie oberflächlich liegen, zu Schmerzen, Allodynie und Mobilitätseinschränkungen führen. Gerade die Infiltration von gesunden Gewebebändern, Knochen führt zu chronischen Beschwerden.

Die Behandlungsmöglichkeiten sind sehr abhängig von der Fachexpertise in den jeweiligen Zentren. Ein Großteil der Tumoren wird chirurgisch behandelt, das heißt die chirurgische Expertise muss zwingend eingeholt werden, um im multidisziplinären Team abzustimmen, welche Behandlung sinnvoll ist. Je nachdem wie die chirurgische Expertise gestaffelt ist, wird die Entscheidung für oder gegen eine Systemtherapie in unterschiedlichen Zentren unterschiedlich ausfallen. Auch das haben wir im internationalen Vergleich wahrgenommen. Aber ich sehe auch für Erwachsene ein Feld einer sinnvollen Indikation, symptomatische Tumoren medikamentös zu behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Farschtschi. – Frau Benestante, ist die Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Dr. Benestante:** So weit ist die Frage beantwortet. Ich habe noch eine Anschlussfrage.

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

**Frau Dr. Benestante:** Sie haben gerade die funktionellen Defizite erwähnt, und in Ihrer Stellungnahme haben Sie gesagt, dass das der relevanteste Indikationsgrund für Systemtherapien ist, die weit über die Studienergebnisse hinausgehende Verbesserungen zeigen könnten. Könnten Sie uns einige Beispiele für solche funktionellen Defizite nennen, die unter der Therapie verbessert werden?

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

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Besonders eindrucksvoll sind vor allem die spinalen Neurofibrom-Manifestationen. Oft liegen Tumore entlang langer Abschnitte der Wirbelsäule oder sogar der gesamten Wirbelsäule vor. Die chirurgischen Möglichkeiten sind massiv limitiert, um keine stabilitätsgefährdenden Eingriffe zu machen. Immer vor Augen muss man haben, dass es sich um gutartige Tumoren handelt und radikale Vorgehensweisen wie bei onkologischen Indikationen nicht angezeigt sind bzw. obsolet sind.

Es gibt Fälle, wo man zwar chirurgisch umschrieben einzelne Probleme lösen kann, zum Beispiel eine umschriebene Myelonkompression, man kann aber das Nachwachsen der Tumoren und diesen gesamten, ich nenne es Tumordruck, nicht entlasten oder Tumoren nicht in Gänze entfernen. Das sind Fälle, die aus unserem Zentrum und auch aus anderen Zentren so veröffentlicht wurden, dass man selbst trotz chirurgischer Therapie für Einzelprobleme zum Erhalt des Effektes Systemtherapien einsetzt. Das andere ist, wenn aufgrund anderer Rahmenbedingungen chirurgische Maßnahmen schwierig sind, zum Beispiel, weil Tumoren sehr nah an vitalen Strukturen liegen, am Plexus zum Beispiel, und der chirurgische Eingriff selbst mehr Probleme machen würde, als er durch den Eingriff lösen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Farschtschi. – Frau Benestante, ist die Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Dr. Benestante:** Die ist beantwortet, aber ich habe noch eine Anschlussfrage, wenn ich darf.

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

**Frau Dr. Benestante:** In Ihrer Stellungnahme weisen Sie auf die hohe Variabilität der Symptome hin und dass die klinische Erfahrung soweit gezeigt hat, dass aktuelle Studien nur einen Teil der Therapieeffekte abdecken. Welche Therapieeffekte spielen in dem Anwendungsgebiet noch eine Rolle, die so in den Studien nicht abgebildet werden? Ich weiß nicht, vielleicht haben Sie das vorhin schon genannt, aber könnten Sie dazu noch etwas sagen?

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

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Wenn ich Ihre Frage richtig verstanden habe, geht es um die Effekte von MEK-Inhibitoren, die außerhalb der Endpunkte liegen, die in Studien untersucht wurden. NF1 ist eine Multisystemerkrankung. Es kommt zur Ausbildung verschiedener Tumoren, wie zum Beispiel Optikusgliome, Phäochromozytome, gastrointestinale Stromatumoren, maligne Erkrankungen wie MPNST, aber auch verschiedener nichttumoröser Manifestationen, wie neuropsychologische Defizite und eine Bindegewebsschwäche, Muskelhypotonie. Mich als Kliniker interessieren pleiotrope Effekte, die auch diese anderen Manifestationen abdecken.

Aber das ist grundsätzlich in Studien in dem Rahmen so nicht abbildbar, auch weil die Patienten nicht – – Irgendwie müssen sie nach bestimmten Symptomvorkommen gruppiert werden. Aber es gibt erste Hinweise. Zum Beispiel gibt es mehrere Studien von Fangusaro et al. die die Wirkung von MEK-Inhibitoren auf Optikusgliome gezeigt haben. Interessant wäre es, in Zukunft Studien auch zu den anderen Manifestationen zu machen. Andersherum gesprochen betrifft das aber nicht die Effekte auf die angesprochenen plexiformen Neurofibromen. Insofern sehe ich das für dieses Verfahren als einen Nebenschauplatz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Farschtschi. – Frau Benestante, bitte.

**Frau Dr. Benestante:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ich habe jetzt Herrn Vervölgyi vom IQWiG und Herrn Sievers vom GKV-SV. Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Kurz zu der Frage von Frau Teupen: Sie hat gefragt, warum Sie keinen Effektschätzer im Dossier dargestellt haben. Ich weiß nicht, ob wir das gleiche Verständnis davon haben, was eine Effektschätzung ist. Da geht es um den Vergleich von Selumetinib mit der Vergleichstherapie. Ich habe gerade das Modul 4 durchgeschaut, es gibt tatsächlich Angaben jeweils aus der Studie SPRINT zu Selumetinib und Angaben zu der Vergleichstherapie. Aber eine direkte Effektschätzung im Sinne von einem Odds Ratio oder relativem Risiko habe ich nicht gefunden. Vielleicht können Sie sich dazu noch einmal äußern.

Ich möchte aber gerne etwas zu der Diskussion zum Thema Volumenreduktion beitragen. Herr Farschtschi, Sie haben gerade eindrücklich gesagt, dass einerseits die Symptomatik sehr heterogen ist, aber auch die Lokalisation und Ausprägung der Läsion sehr heterogen ist. Wir haben uns gefragt, ob eine einheitliche Grenze von 20 Prozent wirklich das abbildet, was es soll. Was wir sehen wollen, ist, ob die Volumenreduktion dem Patienten in Bezug auf die Symptomatik, auf die Verbesserung der entstellenden Läsion etc. etwas bringt oder nicht.

Sie haben gerade gesagt, es gibt Lokalisationen, bei denen es weit unter 20 Prozent für die Patienten spürbar und relevant ist. Da möchte ich Ihnen sofort recht geben. Es gibt wahrscheinlich Lokalisationen und zum Beispiel entstellende Läsionen im Gesicht, bei denen gegebenenfalls 50 Prozent noch nicht ausreichend sind, dass die Patientinnen und Patienten eine spürbare oder für sie entlastende Verbesserung sehen.

Hinzu kommt, dass Sie dieses Maß in der Klinik nicht einsetzen, Sie haben es gesagt, weil es so aufwendig ist. Andererseits hat die REiNS-Gruppe gesagt, dass der Zusammenhang der Bildgebung und klinischen Verbesserung nicht nachgewiesen ist. Wäre es nicht sinnvoller, die Volumenreduktion mit der wirklichen Symptomatik des einzelnen Patienten zu koppeln, dieser Heterogenität irgendwie Rechnung zu tragen, anstatt mit einem allgemeinen Maß auf alles zu schauen? Das ist mir noch nicht klar. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wir beginnen mit Herrn Reindl, Sie haben sich auf die Frage von Frau Teupen zu den Effektschätzern geäußert, dann werde ich das Wort an Herrn Farschtschi zur Volumenreduktion geben. Herr Reindl, bitte.

**Herr Reindl (Alexion Pharma):** Dazu möchten wir ausführen, dass die Studien, die wir in der Kinderindikation eingereicht haben, allen voran die SPRINT-Studie – Das war eine Studie vom NCI, die nicht von Alexion gesponsert war. Deshalb hatten wir keinen Einfluss auf das Studiendesign. Es war eine einarmige Studie, wie die anderen Studien auch, die wir in diesem Dossier eingereicht haben. Nichtsdestotrotz ist uns die Bedeutung hochwertiger Vergleiche der Evidenz bewusst. Deshalb haben wir in dem Kinderdossier Ergebnisse zu BSC eingereicht. Wir haben eine umfangreiche Recherche durchgeführt und die Ergebnisse dem gegenübergestellt, wenn auch ohne Effektschätzer. Nichtsdestotrotz ist uns die Bedeutung der hochwertigen Evidenz bewusst. Deshalb wurde die KOMET-Studie für die Erwachsenen aufgesetzt, die bis dato erste und einzige RCT in der Indikation bei den Erwachsenen. Dort sehen wir mit den klassischen Effektschätzern gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie die entsprechenden Effekte beim Tumolvolumen und bei der Verbesserung bei den Schmerzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Reindl. – Herr Vervölgyi, Sie können gleich noch einmal nachfragen. Herr Farschtschi, Volumenreduktion plus Symptomatik, Korrelation, kann man da irgendwie ein Maß geben? So wie ich sie verstanden habe, nicht, weil es jeweils auf die exakte Lokalisation ankommt und die Symptomatik entsprechend je nach Lokalisation durch unterschiedliche Volumenreduktion anders beeinflusst werden kann. So hatte ich den bisherigen Verlauf der Diskussion verstanden, aber bitte schön.

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Zu der geringen Volumenreduktion von fazialen plexiformen Neurofibromen: Meine Erfahrung mit vielen Patienten ist, dass selbst geringe Veränderungen in der Tat einen großen subjektiven

Stellenwert haben, selbst wenn das manchmal auf den ersten Blick oder durch das Nebeneinanderlegen von Fotos nicht direkt ersichtlich ist. In der Volumetrie wird das oft relativ genau beantwortet, zum Beispiel 13 Prozent Volumenreduktion. Die Patienten selber merken das, die Patienten selber sehen das durchaus sehr viel genauer und finden das oft positiv.

Die Frage ist immer, und da kommen auch diese Effektschätzer ins Spiel, was ist die Vergleichstherapie? Die Vergleichstherapie ist Best-Supportive-Care, also nichts machen oder chirurgisch intervenieren. Indiziert sind Systemtherapien nur, wenn chirurgische Therapien nicht zur Verfügung stehen. Gerade bei fazialen plexiformen Neurofibromen kommt man oft an Limitationen. Ich bin kein Chirurg, aber die Augenärzte, die Lid-Operationen machen, sagen zum Beispiel, man kann das nicht unendlich oft machen. Häufiger als zweimal wollen sie es eigentlich nicht machen.

„Volumen“ ist ein sehr relativer Begriff. Laut Literatur ist es so, dass die größte Volumenzunahme im jungen Lebensalter bei kleinen Kindern stattfindet. Aber es ist überwiegend ein proportionales Wachstum dieser Tumoren. Es gibt eine Subgruppe von Patienten, das sind ungefähr 20 Prozent nach meiner Erfahrung, die in der Pubertät Fahrt aufnehmen. Das ist eine gewisse Risikokonstellation, sowohl für das spätere Leben als auch in der Pubertät für die Entstehung von Symptomen durch diese plexiformen Neurofibrome.

In den Fällen ist es so, gerade wenn Tumoren rasch progredient sind, erreicht man vielleicht initial keine unmittelbare Volumenreduktion, aber eine Stabilität des Tumors. Wenn man mit den Chirurgen spricht, sagen die, wenn in der Zeit Probleme aufgehalten werden, die hinterher nicht riesig werden, ist das schon ein großer Gewinn. Das betrifft sowohl die äußerlich sichtbaren Tumoren als auch proximal gelegene Neurofibrome am Plexus machen häufig zum Beispiel eine Beinlängendifferenz oder Overgrowth-Symptome.

Die orthopädischen Chirurgen sind froh, wenn das Symptomausmaß durch eine Systemtherapie eingegrenzt werden kann, damit später überhaupt eine chirurgische Behandlung noch sinnvoll möglich ist und die Ergebnisse zu erreichen sind, die man sich vornimmt. Man will eine Entfesselung dieser PN-Symptome verhindern.

Natürlich wäre es schön, ein objektives Maß, ein Overall-Maß für NF- oder PN-Symptome zu haben, aber das gibt es nicht. Und die REiNS-Gruppe hat es sich nicht einfach gemacht. Das ist ein großes Konsortium, das über viele Jahre hinweg die Volumetrie bewertet hat. Nach klinischer Erfahrung gibt es eine Korrelation zwischen Volumenreduktion und Symptomen. Wir wissen, es gibt Responder und Non-Responder. Die Patienten herauszufischen, die von einer Systemtherapie profitieren, auch um die Fortführung der Therapie zu evaluieren, ist in meinen Augen sehr wichtig.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank für die Erläuterung. Für mich wird trotzdem deutlich, dass man aufgrund der Heterogenität ein patientenindividuelles Responsekriterium braucht. Die REiNS-Gruppe schlägt vor, andere Endpunkte zu erheben, zum Beispiel patientenberichtete Endpunkte, damit die Patientinnen und Patienten selber sagen können, die Therapie hat mir geholfen, ich habe mich verbessert – ob das auf die Therapie zurückführt ist etwas anderes – , meine Symptome sind deutlich besser geworden, sodass ich das spüre, auch wenn es objektiv ist. Aber wie Sie sagen, wenn man auf zwei verschiedenen Fotos den Unterschied selber nicht sieht, der Patient es aber deutlich spürt, wäre für mich die Antwort des Patienten federführend an der Stelle. Dann wäre es ein patientenberichteter Endpunkt. Darauf wollte ich gerade hinaus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Sievers vom GKV-SV, bitte.

**Herr Sievers:** Wir hätten eine Frage an Herrn Farschtschi. Bezüglich des EPAR wird darauf eingegangen, dass Kinder scheinbar mehr von der Behandlung profitieren. Wir haben die

Frage, ob sich das mit Ihrem Eindruck deckt, dass es Unterschiede bezüglich des Ansprechens bei Erwachsenen und Kindern gibt.

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

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Auch die Frage ist nicht ganz einfach zu beantworten, weil es um die Selektion von Indikationsgruppen geht und immer um die Frage: Welchen Patienten kann man wie helfen? Welche Probleme kann man symptomatisch behandeln, welche chirurgisch und welche durch eine Systemtherapie? Es gibt Patienten, bei denen die Effektstärke auch bei Erwachsenen enorm ist. Zum Beispiel habe ich einen Patienten, der auch Bestandteil der KOMET-Studie war, der im Rollstuhl saß, aber so viele spinale Tumoren hatte, dass eine chirurgische Therapie nicht infrage kam und er läuft wieder, also eine hohe Effektstärke.

Gleichzeitig gibt es viele Tumoren – – Wenn 50 Jahre im Bereich des Knies ein plexiforme, insofern ist es in meinen Augen sehr wichtig, diese Entscheidung nicht aus dem Bauch oder aus einer Disziplin heraus zu treffen, sondern multidisziplinär unter Beteiligung aller notwendigen chirurgischen Disziplinen diese Entscheidung und die Indikationen zu treffen.

Die Indikationsbereiche unterscheiden sich sicherlich zwischen Kindern und Erwachsenen. Die Effektstärken, ehrlich gesagt, nicht so sehr. Wenn man die Patienten gut selektioniert und die Erwartungshaltung mit den Patienten klar bespricht, wenn die Patienten das Gefühl haben, der Tumor verschwindet durch die Therapie und dann sind sie überrascht, dass das nicht so ist, ist das ein Aufklärungsfehler. Man muss die Erwartungen gut sortieren und abstecken. Aber die Effektstärken per se sind nicht unbedingt schlechter. Die Verträglichkeit ist besser bei Kindern, das kann man klar so sagen. Bei Erwachsenen treten mehr Nebenwirkungen auf, und das Management der Nebenwirkungen ist etwas herausfordernder. Aber bei guter Selektion der Indikationsbereiche sehe ich einen wichtigen Stellenwert der Systemtherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Farschtschi. – Herr Sievers, bitte.

**Herr Sievers:** Vielen lieben Dank für Ihre Ausführungen. Ich habe noch eine weitere Frage. Ihnen steht in der klinischen Praxis mit Mirdametinib ein weiterer Wirkstoff zur Verfügung. Wonach wird im klinischen Alltag entschieden, welcher Wirkstoff bei den Patienten zum Einsatz kommt?

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

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Leider haben wir keine Head-to-Head-Vergleiche, keinen direkten Vergleich der Effektstärken. Was das Ausmaß der Nebenwirkungen angeht, kann man sagen, ist das sehr patientenindividuell. Einige haben unter dem einen und unter dem anderen Wirkstoff mehr Nebenwirkungen. Wenn Nebenwirkungen unter einem Wirkstoff nicht zu managen sind, besprechen wir einen Wechsel der Wirkstoffgruppen. Wenn Kontraindikationen vorliegen, zum Beispiel dass bestimmte Interaktionen unter Mirdametinib nicht auftreten, entscheiden wir das.

Wir beraten auch andere Zentren im Rahmen der Indikationsstellung in unserem interdisziplinären NF-Board. Da ist es so, dass wir, wenn wir nichts Genaueres zu den Patienten wissen, sagen, es ist eine Systemtherapie indiziert. Für unsere Patienten entscheiden wir es patientenindividuell. Tatsächlich liegt mehr klinische Erfahrung für Selumetinib vor. Das heißt, wir wechseln keine Patienten aktiv. Aber wenn man an Schwierigkeiten kommt, wie zum Beispiel die Wirksamkeit fraglich oder man nicht zufrieden ist, weil Nebenwirkungen nicht gut eingehegt werden können, besprechen wir mit den Patienten einen Wechsel. Was aber sicher für die Zukunft fehlt, sind klare Vergleiche der Wirksamkeitsstärke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Sievers, bitte.

**Herr Sievers:** Ich habe keine weitere Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? Frau Benestante von der KBV, bitte.

**Frau Dr. Benestante:** Wir haben eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG schreibt in seiner Nutzenbewertung zu den Endpunkten Schmerzspitzen und chronische Schmerzen, dass die Auswertungen basierend auf dem PGIS und dem PGIC nicht herangezogen werden können. Grund ist, dass der PGIS und der PGIC die Veränderung dieser beiden Endpunkte im Gegensatz zum PAINS-pNF jeweils nur zu einzelnen Visiten eines Zyklus erfasst. Daher wäre unsere Frage an den pU, ob Sie kurz zu den Unterschieden dieser drei Instrumente bzw. Fragebögen ausführen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Benestante. – Herr Reindl, bitte.

**Herr Reindl (Alexion Pharma):** Ich erkläre gerne etwas zu den Instrumenten. Wir haben mehrere Instrumente in der KOMET-Studie erhoben und die Ergebnisse dargestellt. Bei der PAINS-pNF-Skala, die tägliche Schmerzintensität, die in einem elektronischen Tagebuch erfasst wird, haben wir eine sehr hohe zeitliche Auflösung.

Zusätzlich haben wir komplementäre Instrumente erhoben. Der PGIS ist der subjektive Eindruck der aktuellen Symptomschwere zu definierten Zeitpunkten, und der PGIC, also C steht für Change, ist der vom Patienten wahrgenommene Gesamteffekt der Behandlung. Das ist wiederum zweimal unterteilt. Das haben wir im Dossier PGIC 1 und 2 genannt, um dem einen konkreten Namen zu geben. Das eine misst die Veränderung seit der letzten Visite, das ist die Nummer 1. Die Nummer 2, PGIC 2, misst die Veränderung seit Beginn der Studienmedikation. Die Erhebung über mehrere Instrumente hinweg sehen wir als sachgerecht an, weil unterschiedliche und komplementäre Aspekte von chronischen Schmerzen und Schmerzspitzen erfasst werden. Über alle Ergebnisse hinweg sehen wir die positiven Effekte hinsichtlich der Schmerzverbesserung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Reindl. – Frau Benestante, haben sie eine Nachfrage?

**Frau Dr. Benestante:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Seay vom IQWiG bezüglich der Patientenzahlen, vermute ich.

**Frau Seay:** Kurz zur Erläuterung zu den Patient-Reported-Outcomes: Es gab einmal diese zwei Ein-Item-Skalen aus dem PAINS-pNF. Das betraf jeweils Fragen zu chronischen Schmerzen und Schmerzspitzen. Bei dem chronischen Schmerz wurde ein Mittelwert aus einem Monat erhoben. Es wurde täglich erhoben und ein Mittelwert gebildet.

Bei dem PGIS und PGIC, das war jeweils eine einzelne Frage zu chronischen Schmerzen und zu Schmerzspitzen. Da wurde immer zu einem Zeitpunkt erhoben. Aus unserer Sicht sind das identische Fragen, nur in drei verschiedenen Instrumenten, aber jeweils Einzelfragen. Dieser Querschnitt über einen Monat erschien uns sinnvoller. Dieses tägliche Erheben bildet das wirkliche Geschehen ab. Deshalb haben wir uns so entschieden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchte der pU das kommentieren? Herr Reindl, bitte.

**Herr Reindl (Alexion Pharma):** Ja, ein kurzer Kommentar dazu: Wie gesagt, wir sehen die Mehrfacherhebung an sich methodisch als sachgerecht an, weil es die interne Replikation der Ergebnisse ermöglicht. Das ermöglicht auch eine umfassende Bewertung dieser heterogenen Symptomatik. Es sind komplementäre Aspekte, die der PGIS und der PGIC messen. Es ist eine eigenständige klinisch relevante Perspektive, und es ergänzt die Erhebung durch den PAINS-pNF. Das entspricht auch dem, was wir ansonsten in anderen Verfahren gesehen haben, dass eine mehrfache Erhebung desselben Symptoms in der Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Deshalb sind wir der Ansicht, dass es im vorliegenden Fall auch berücksichtigt werden sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Reindl. – Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? – Das sehe ich nicht. Frau Emmermann, ich gebe Ihnen das Wort, um ein kurzes Fazit aus Ihrer Sicht zu ziehen. Ich vermute, Sie machen das wieder. Bitte schön, Frau Emmermann.

**Frau Emmermann (Alexion Pharma):** Ja, das mache ich sehr gerne. Wir bedanken uns herzlich für die Möglichkeit zur Darlegung unserer Argumente und die konstruktive Diskussion. Zusammenfassend möchten wir betonen, dass Selumetinib den hohen ungedeckten medizinischen Bedarf bei NF1-PN über alle Altersgruppen hinweg adressiert. Gestützt durch die Studie SPRINT und die randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie KOMET legen wir hiermit die bestverfügbare Evidenz für Neurofibromatose Typ 1 vor.

Selumetinib liefert einen signifikanten und relevanten klinischen Nutzen. Wir haben dargelegt, dass die Therapie eine klinisch relevante Reduktion des Tumolvolumens bewirkt, ein bereits anerkannter und unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt, der Komplikationen verhindert und Funktionen erhält. Gleichzeitig führt Selumetinib zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen, schnellen und nachhaltigen Schmerzlinderung und verbessert die Gesamtsymptomatik nachhaltig.

Das gut charakterisierte und insgesamt handhabbare Sicherheitsprofil bestätigt durch breite klinische Erfahrung den Nutzen dieser ersten kausalen, krankheitsmodifizierenden Therapieoptionen, die das Leben der betroffenen Kinder und Erwachsenen maßgeblich verbessern kann. – Damit bedanken wir uns für Ihre Zeit und Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Emmermann. Danke an Sie und Ihr Team. Danke auch an Herrn Dr. Farschtschi, der sehr viele Fragen beantworten musste. Wir werden das zu diskutieren haben, was heute besprochen worden ist. Damit beende ich diese Anhörung. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:49 Uhr