



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Selumetinib (D-1285)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 22. Juni 2026  
von 10:45 Uhr bis 11:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Emmermann

Herr Prager

Frau Dr. Nguyen Chi

Frau Dr. Holzerny

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

Herr PD Dr. Farschtschi

Angemeldeter Teilnehmender der **Sana Kliniken Duisburg GmbH:**

Herr Prof. Dr. Rosenbaum

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Frau Dr. Osowski

Herr Kuhleemann

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:45 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir fahren fort mit der Anhörung zu Selumetinib, neues Anwendungsgebiet eines Orphans mit über 30 Millionen Euro Jahresumsatz; deshalb die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai 2026 zusätzlich zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers als Basis der heutigen Anhörung. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutische Unternehmer Alexion Pharma Germany GmbH, von klinischen Experten, hier von Herrn PD Dr. Farschtschi vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf und von Herrn Prof. Dr. Rosenbaum von den Sana Kliniken Duisburg. Als weiterer pharmazeutischer Unternehmer hat Merck Healthcare Germany GmbH eine Stellungnahme abgegeben und von den Verbänden 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, Herr Prager, Frau Dr. Nguyen Chi und Frau Dr. Holzerny, für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Herr PD Dr. Farschtschi, für die Sana Kliniken Duisburg Herr Professor Dr. Rosenbaum, für Merck Healthcare Germany Frau Dr. Osowski und Herr Kuhlemann – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

**Frau Höninghaus:** Hier ist noch Frau Höninghaus als Patientenvertreterin vom Bundesverband Neurofibromatose.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist okay. Herzlich willkommen. – Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz einzuführen. Danach machen wir die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Alexion?

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

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

**Frau Emmermann (Alexion Pharma):** Vielen herzlichen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Gerne gehe ich einleitend auf einige Punkte ein und stelle unsere Sichtweise dazu dar. Zunächst möchte ich Ihnen unser Team kurz vorstellen: Mit mir in dieser Anhörung sind Herr Dominik Prager aus dem Bereich Market Access, Frau Dr. Aimey Nguyen-Chi, die bei uns in der Medizin tätig ist, sowie Frau Dr. Pascale Holzerny, die uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt hat. Mein Name ist Antje Emmermann, und ich leite bei Alexion den Bereich Market Access für Deutschland.

Bevor ich auf das heutige Verfahren eingehe, möchte ich kurz auf die beiden kürzlich abgeschlossenen Verfahren zu Selumetinib Bezug nehmen. Der G-BA ist in seinen Beschlüssen vom 7. Mai 2026 zu dem Ergebnis gelangt, dass für Erwachsene ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen und für Kinder ab drei Jahren und Jugendliche ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen besteht. Damit hat der G-BA die Wirksamkeit und den therapeutischen Stellenwert von Selumetinib über alle bewerteten Altersgruppen hinweg anerkannt. Auf dieser Grundlage möchten wir heute aufbauen.

Bei dem heute zu bewertenden Anwendungsgebiet geht es um Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren mit symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1. In dieser frühen Entwicklungsphase werden zentrale Meilensteine der motorischen, sprachlichen und visuellen Entwicklung erreicht. Eine unkontrollierte Tumorprogression in diesem Alter kann zu irreversiblen Schäden führen, die den weiteren

Lebensverlauf maßgeblich prägen. Plexiforme Neurofibrome sind bereits embryonal angelegt und zeigen gerade in den ersten Lebensjahren die höchste Wachstumsdynamik mit Volumenzunahmen von teils über 20 Prozent pro Jahr. Die Volumenzunahme ist eng mit der Entwicklung klinischer Morbiditäten verbunden, die sich nach ihrer Manifestation nahezu nie mehr spontan zurückbilden. Entsprechend besteht hier ein besonders ausgeprägter Therapiebedarf. Bereits eine Stabilisierung oder geringfügige Reduktion des Tumorumfanges, die ohne Therapie nicht zu erwarten wäre, ist daher von hoher klinischer Bedeutung.

Mit dem Selumetinib-Granulat steht nun auch für Kleinkinder, die aufgrund ihres Alters keine Hartkapseln schlucken können, eine geeignete Darreichungsform zur Verfügung. Ich möchte an dieser Stelle besonders hervorheben, dass Selumetinib die erste und einzige zugelassene Therapie in dieser seltenen Erkrankung ab dem ersten Lebensjahr ist. Das ermöglicht einen früheren Therapiebeginn zu einem Zeitpunkt, zu dem irreversible Schäden noch verhindert werden können. Selumetinib hat sich seit der FDA-Zulassung im Jahr 2020 als wesentliche krankheitsmodifizierende Therapie bei Patienten mit symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibromen etabliert und verfügt als erste zugelassene zielgerichtete Therapie über die längste klinische Anwendungserfahrung. Das Granulat ermöglicht eine altersgerechte Verabreichung eines Wirkstoffs, der als Standard in der Versorgung etabliert ist, wobei Kapsel und Granulat klinisch äquivalent wirksam sind.

Mit den in der Stellungnahme nachgereichten Daten zum zweiten Datenschnitt der Studie SPRINKLE liegen nun vollständige Daten über eine Behandlungsdauer von fast zwei Jahren in patientenrelevanten Endpunkten vor. Die Tumorumfangänderung ist ein eigenständiger Endpunkt, den der G-BA in allen Verfahren zu Selumetinib anerkannt hat und der maßgeblich zur Ableitung des Zusatznutzens in den kürzlich abgeschlossenen Verfahren beigetragen hat. Unter der Behandlung mit Selumetinib konnte bei allen Patienten, also bei 100 Prozent, eine Reduktion des Tumorumfanges erzielt werden. Gleichzeitig ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der sehr ausgeprägten Wachstumsdynamik im frühen Kleinkindalter die gemessene Tumorumfangreduktion den tatsächlichen Behandlungseffekt tendenziell unterschätzt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität blieb über den gesamten Beobachtungszeitraum auf hohem Niveau erhalten, was bei einer progressiven Erkrankung im Kleinkindalter einen eigenständigen klinischen Nutzen darstellt. Für die hier relevante Patientenpopulation ist neben der eigenständigen Bewertung der Studie SPRINKLE auch eine Übertragung der Ergebnisse aus den Studien SPRINT und KOMET sachgerecht. Die dafür notwendigen Kriterien sind sämtlich erfüllt. Die zugrunde liegende Krankheitsursache, eine Mutation im NF1-Gen, ist über alle Altersgruppen hinweg identisch. Die pathophysiologischen Hintergründe stimmen überein. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist dieselbe, und mit der Studie SPRINKLE liegt eigene klinische Evidenz vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Selumetinib in dieser Altersgruppe bestätigt.

Die Ergebnisse sind über alle Studien hinweg konsistent und klinisch relevant auf patientenrelevanter Endpunktebene. Das Sicherheitsprofil von Selumetinib bestätigt sich auch bei der Granulatformulierung als gut handhabbar. Es zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale, und die Ergebnisse sind auf der Basis von Langzeitdaten konsistent mit den Erfahrungen aus der pädiatrischen Anwendung.

Aus unserer Sicht ist es sachgerecht, für Kinder im Alter von einem Jahr bis unter drei Jahren einen Zusatznutzen von Selumetinib gegenüber Best Supportive Care anzuerkennen. Dies gründet auf der konsistenten Wirksamkeit über alle Altersgruppen hinweg, der klaren und bei sämtlichen behandelten Patienten beobachteten Reduktion des Tumorumfanges sowie dem klinisch relevanten Potenzial, irreversible Komplikationen in einem besonders sensiblen Entwicklungsfenster zu verhindern. – Wir freuen uns auf eine konstruktive Diskussion mit Ihnen und Ihre Fragen. Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker und ist der entscheidende Punkt. Mich interessiert

bezogen auf die Evidenzübertragung aus den höheren Altersgruppen, inwieweit sich der Krankheitsverlauf bei Kindern zwischen einem und drei Jahren gegenüber Kindern und Jugendlichen zwischen drei und 18 Jahren sowie gegenüber Erwachsenen unterscheidet. Gibt es da einen Unterschied? Wenn ja, wie stellt der sich dar? – Herr Professor Rosenbaum, Herr Dr. Farschtschi, vielleicht können Sie uns dazu ein paar Takte sagen. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte.

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Wenn ich darf, fange ich direkt an.

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

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Das ist genau die Altersgruppe, mit der ich mich als Kinderarzt beschäftige. Wir haben insgesamt drei Kinder in dieser Altersgruppe, die wir im Rahmen eines genehmigten Off-Label-Antrags schon behandelt haben, und ich kann sagen, wie auch die Studien gezeigt haben, dass die Wachstumstendenz plexiformer Neurofibrome gerade in diesem Alter viel größer ist, als bei jemandem, der meinetwegen die Pubertät hinter sich oder das Erwachsenenalter erreicht hat. Das heißt, wir sehen gerade bei den plexiformen Neurofibromen im Gesichtsbereich eine innerhalb weniger Monate zunehmende, von außen erkennbare Schwellung und Zunahme der Entstellung durch diesen Tumor.

Das ist, glaube ich, ein wesentlicher Unterschied gegenüber älteren Patienten, also älter aus meiner Sicht als Kinderarzt, wo die Wachstumsgeschwindigkeit dieser plexiformen Neurofibrome geringer ist. Auf der anderen Seite ist es so, das hatte ich in meiner Stellungnahme geschrieben: Wenn Sie ein ein- oder zweijähriges Kind mit einer Entstellung des Gesichts haben, ist das etwas, dessen sich dieses Kind überhaupt nicht bewusst ist. Das ist etwas, was die Eltern wahrnehmen und sagen, das sieht alles ganz schlimm aus. Für das Kind selber stellt das im jetzigen Lebensalter erst einmal kein Problem dar. Wenn sich das Kind dessen bewusst ist, sind schon mehrere Jahre ins Land gegangen, wo man nur noch eine geringere Tumolvolumenreduktion erreichen kann.

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

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Laut Literatur ist es so, dass das Wachstumsverhalten der plexiformen Neurofibrome gerade im frühen Kindesalter am schnellsten ist. Das ist im Grunde genommen auch unsere Erfahrung. Häufig ist es proportionales Wachstum. Es gibt dann noch eine zweite, kleinere Subgruppe der Patienten, wo diese plexiformen Neurofibrome in der Pubertät Fahrt aufnehmen. Um das zu erfassen, haben wir seit einigen Jahren ein großes Register, in dem wir mittlerweile über 7 000 Patienten erfasst haben. Unsere Kohorte legt nahe, dass ungefähr – das kann man grob überschlagen – ein Drittel der Kinder symptomatisch ist, aber zwei Drittel der Erwachsenen. Das heißt, diese Tumoren werden im Laufe des Lebens zum Problem.

Wenn man dann wieder rückrechnet zum Startzeitpunkt, es ist schwierig, plexiforme Neurofibrome zu erfassen, häufig, weil zu dem Zeitpunkt keine MRT vorliegen. Aber es gibt Indikationen, wo plexiforme Neurofibrome zum Beispiel im Bereich um die Blase herum liegen oder in Bereichen liegen, wo sie weder chirurgisch behandelbar sind, noch anderweitig kontrolliert werden können, und für die Fälle ist so eine frühe Behandlung durchaus sinnvoll und muss interdisziplinär besprochen werden. Da hatten wir in den letzten Jahren auch retrospektiv Fälle evaluiert, wo wir die Indikation zur Systemtherapie sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Farschtschi. – Ich schaue in die Runde und sehe Frau Benestante von der KBV und Frau Krumbiegel vom GKV-SV. Frau Benestante, bitte.

**Frau Dr. Benestante:** Der pU hat in der Einführung gesagt, dass Daten des zweiten Datenschnittes nachgereicht wurden, unter anderem Daten zur Tumolvolumenänderung. Bei den ein- bis dreijährigen Kindern lag die besterreichte prozentuale Volumenreduktion bei

ungefähr minus 9,6 Prozent. Ich wollte gerne die Kliniker bitten, ob sie einschätzen könnten, ob eine Volumenreduktion in diesem Ausmaß bei Kleinkindern schon als klinisch relevant gesehen werden kann.

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

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Ich würde eine Volumenveränderung von unter 10 Prozent als nicht relevant einschätzen, kann das aber von den Fällen, die ich selber betreue, gar nicht bestätigen. Wir hatten in dem einen Fall, den wir in diesem Alter betreut haben, schon nach sechs Monaten Therapie eine Volumenreduktion von 40 Prozent festgestellt, und bei dem anderen Patienten war es knapp unter 20 Prozent.

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

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Zum einen muss man sagen, in dem Alter wachsen die Tumoren relativ schnell. Das heißt, auch ein stabiler Befund ist aus klinischer Sicht als Erfolg zu werten, gerade wenn schwere Symptome wie zum Beispiel Destruktion von Bindegewebe oder bei PN, die um die Blase herum wachsen, drohen. Zum anderen ist es so, dass die volumetrische Erfassung von Tumoren gerade bei Kindern enorm schwierig ist. Die REINS-Kriterien sagen, signifikant ist eine Volumenänderung von mehr als 20 Prozent. Gerade bei diffusen Tumoren ist eine sinnvolle, genaue Volumetrie eigentlich nicht möglich, weil sozusagen die STIR-Sequenzen zu grob sind und die Tumorränder auf den STIR-Sequenzen nicht gut erfasst werden können. Das heißt, es gibt auch einen hohen intrinsischen Fehler bei der Tumolvolumetrie, was aber nicht den klinischen Wert schmälert.

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

**Frau Dr. Benestante:** Ja, nur eine kurze: Also ist bei den kleinen Kindern eine Verringerung des Wachstums bereits als klinischer Therapieerfolg zu sehen?

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Wenn das klinische Symptom durch diese Systemtherapie kontrolliert wird, ja. Wenn zum Beispiel Schmerzen weniger werden, das Ausmaß der funktionellen Beeinträchtigung weniger wird, zum Beispiel Atemwegstörungen, Schluckstörungen oder wie bei dem Blasenbeispiel, das ich genannt habe, wenn sozusagen eine Destruktion des Bindegewebes um die Blase herum, wenn das stabilisiert wird, ist das ein klinischer Erfolg.

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

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

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Krumbiegel, bitte.

**Frau Dr. Krumbiegel:** Wir hätten eine Frage an die Kliniker, und zwar geht es darum, dass es sich bei der Erkrankung um eine genetische Erkrankung handelt, und uns würde interessieren, in welchem Alter die Diagnose in der Regel gestellt wird und ob man davon ausgehen kann, ob Kinder im Alter von einem bis zwei Jahren schon alle diagnostiziert worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu antworten? Herr Rosenbaum, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Ja, es ist so: Die klinischen Kriterien sind für diese Erkrankung definiert, und je kleiner, je jünger das Kind ist, umso schwieriger ist es, nur mit diesen klinischen Kriterien die Diagnose zu stellen, das muss man schon sagen. Bis zum Alter von sechs Jahren gelingt das bei nahezu allen Kindern, aber wenn wir ein Kind von einem oder zwei Jahren haben, kann es durchaus sein, dass die klinischen Kriterien noch nicht erfüllt sind. Man kann dann eine molekulargenetische Untersuchung machen, die in 95 Prozent der Fälle tatsächlich zum Nachweis der entsprechenden Mutation und damit zur Diagnose führt.

In der Regel, glaube ich, kann man auch in diesem jungen Alter recht sicher eine Diagnose stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rosenbaum. – Herr Farschtschi, Ergänzung?

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Vielleicht als Ergänzung: Es gibt auch die familiären Fälle, wo schon grundsätzlich die NF1 im Raum steht und man es vielleicht sogar sehr früh durch eine molekulare Analyse bestätigt und natürlich auch getrieben durch die Symptomatik. Das heißt, wenn zum Beispiel ein Kind eine sehr schwerwiegende Skoliose hat und man die NF1 vielleicht gar nicht auf dem Zettel hat und in dem Zuge die Café-au-lait-Flecken auffallen und in der Bildgebung auffällt, man hat ein plexiformes Neurofibrom, was zu dieser Skoliose führt – diese Fälle haben wir auch häufig, wenn es um die durchschnittliche Erstdiagnose geht. Wir haben auch 50-Jährige, bei denen die Diagnose erstmalig gestellt wird. Man kann es, glaube ich, nicht so pauschal wiedergeben.

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

**Frau Dr. Krumbiegel:** Wir hätten noch eine Frage, die sowohl an den pU als auch an die Kliniker geht. In der pivotalen Studie gab es bei über 44 Prozent der Teilnehmer eine Therapieunterbrechung. Uns würde interessieren, welche konkreten unerwünschten Ereignisse dazu führten und wie lange diese im Durchschnitt anhielten und die zweite Frage an die Kliniker, wie diese Rate an Therapieunterbrechungen im Vergleich zu älteren Kindern und Jugendlichen einzuschätzen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nguyen Chi von Alexion, bitte.

**Frau Dr. Nguyen Chi (Alexion Pharma):** Frau Krumbiegel, habe ich Sie richtig verstanden, dass sich Ihre Frage darauf bezieht, dass 44 Prozent der Patienten einen Therapieabbruch hatten?

**Frau Dr. Krumbiegel:** Ja, genau. So steht das in der schriftlichen Stellungnahme.

**Frau Dr. Nguyen Chi (Alexion Pharma):** Das kann ich gerne noch einmal erklären, und zwar gab es in der SPRINKLE-Studie unerwünschte Ereignisse, aber keine unerwünschten Ereignisse haben zu Therapieabbrüchen geführt. Die unerwünschten Ereignisse waren lediglich nur von Grad 1 und 2. Es gab keine UE von Grad 4 oder 5 und keine neuen Sicherheitssignale darunter.

Hatten Sie sich noch auf die schweren unerwünschten Ereignisse bezogen oder die schwerwiegenden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Krumbiegel, bitte.

**Frau Dr. Krumbiegel:** Nein, wir hatten uns nur für die Therapieunterbrechungen interessiert, weil uns die Rate recht hoch erschien und wir wissen wollten, woran diese Therapieunterbrechungen in den konkreten Fällen lagen und wie die im klinischen Alltag einzuschätzen sind, auch im Vergleich zu den älteren Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

**Frau Dr. Nguyen Chi (Alexion Pharma):** Genau. Die Gründe für die Therapieunterbrechungen sind uns bekannt. Die sind konsistent mit den Langzeitdaten, die wir für Selumetinib vorliegen haben. Es handelt sich dabei um MEK-Inhibitor-Klasseneffekte, die auch in den Langzeitdaten gezeigt worden sind, sodass es keine Bedenken an neuen Sicherheitssignalen gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Krumbiegel, bitte.

**Frau Dr. Krumbiegel:** Vielen Dank dafür. Wie gesagt, wenn die Kliniker das auch in den verschiedenen Altersklassen einschätzen könnten, wären wir dankbar.

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

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Wir hatten bei der Therapie auch Therapieunterbrechungen, und zwar im Wesentlichen wegen Hautnebenwirkungen, also Hautausschläge, Nagelbettentzündungen, die sehr schmerzhaft sein können, die als typische

Nebenwirkungen unter der Therapie auftreten. Da gibt es ja so ein Stufenschema, wie man das behandeln kann und letztendlich, wenn man mit Supportivmaßnahmen, mit einer Dosisreduktion nicht hinkommt, dann würde man die Therapie unterbrechen.

Ich würde denken, dass wir bei unseren Patienten –– Insgesamt haben wir bisher 40 Patienten, allerdings im Alter von einem bis 18 Jahren, mit MEK-Inhibitoren behandelt. Ich würde schätzen, bei ungefähr 20 Prozent haben wir eine Therapieunterbrechung machen müssen, ungefähr im Schnitt von vier Wochen und haben dann wieder mit der Therapie beginnen können. Prinzipiell haben wir den Eindruck, dass jüngere Kinder, Kleinkinder weniger Nebenwirkungen haben, die Therapie besser vertragen, als ältere Kinder, das heißt Jugendliche oder Patienten nach der Pubertät.

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

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Ich kann das bestätigen. Unsere klinische Erfahrung ist auch, dass kleine Kinder vor der Pubertät, die weniger Nebenwirkungen zeigen, in der Pubertät mehr Hauterscheinungen haben. Das Einzige, was bei kleinen Kindern offensichtlich häufiger auftritt, sind Nagelbettentzündungen, was bei postpubertären Menschen und Erwachsenen eher seltener ist, aber durch Supportivmaßnahmen gut beherrschbar ist.

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

**Frau Dr. Krumbiegel:** Ja, vielen Dank. Wenn es die Zeit zulässt, dürfen wir noch eine weitere Frage stellen?

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

**Frau Dr. Krumbiegel:** Uns würde noch interessieren, welche Rolle das Symptom Schmerz in dieser besonders jungen Altersgruppe spielt und wie das im klinischen Alltag überhaupt erhoben werden kann, und genauso, was die Lebensqualität angeht. Wie wird das im klinischen Alltag erhoben? Die Frage geht an die Kliniker.

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

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Schmerzen gibt es auch in diesem jungen Alter. Selbst bei Neugeborenen, bei Frühgeborenen, gibt es validierte Skalen, mit denen man Schmerzen erheben kann. Das ist das eine. Das andere ist, Schmerzen spielen für die Population, um die es hier geht, eigentlich eine absolut untergeordnete Rolle. Bei den Patienten, die wir in dem jungen Alter behandeln, war Schmerz überhaupt kein Problem, sondern es waren entweder funktionelle Beeinträchtigungen durch einen Tumor, der meinetwegen die Atemwege zugeedrückt hat, oder das Symptom Entstellung. Entstellung, das hatte ich vorhin schon gesagt, wirkt sich natürlich auf die Lebensqualität aus, aber ein-, zwei- oder dreijähriges Kind werde ich dazu schlecht befragen können, weil es sich der Entstellung nicht bewusst ist. Da gibt es aber Mechanismen, also Fragebögen, um die Eltern zu befragen, was das betrifft.

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

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Ich stimme dem zu. Schmerz ist eine Rarität bei kleinen Kindern. Bei älteren Kindern ab dem sechsten bis zehnten Lebensjahr, bei knochenassoziierten PN, also wirbelsäulenassoziiert, oder im Bereich des Beckens, an der Hüfte, kommen Schmerzen mitunter einmal vor. Was ich aber relevant finde, sind Overgrowth-Symptome, sozusagen Beinlängendifferenz, bei sehr kleinen Kindern, bei proximal gelegenen PN, die zwar nicht schmerzhaft sind, aber eine funktionelle Beeinträchtigung machen. Insofern ist Schmerz nachrangig, ja, aber die funktionellen Beeinträchtigungen häufiger.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Farschtschi. – Frau Krumbiegel, das war es, oder?

**Frau Dr. Krumbiegel:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich muss leider noch einmal zu dem zurückspringen, was wir auf die Frage von Frau Benestante diskutiert hatten, weil es, denke ich, ein springender Punkt ist, welche Reduktion im Baseline-Vergleich hier relevant ist. Ich wollte für die Fachgesellschaften sagen, dass dieser zweite Datenschnitt, der jetzt nachgereicht wurde und der Ihnen leider so nicht vorliegt, 25 Behandlungszyklen einschließt. Alle Patienten hatten die Möglichkeit, 25 Behandlungszyklen abzuschließen, weil Sie, glaube ich, Herr Rosenbaum gesagt hatten, bei Ihnen hätten die eine größere Reduktion. Wenn man sich den zeitlichen Verlauf anschaut, ist die am Anfang stärker als im längeren Verlauf.

Für uns ist nach wie vor die Frage, ob diese Reduktion nach 25 Zyklen von knapp 10 Prozent, bei den Ein- bis Dreijährigen im Vergleich zu der in der Gesamtstudie erreichten Reduktion, also Gesamtstudie, SPRINKLE-Studie, heißt ein bis sieben Jahre von fast dem Doppelten oder gut dem Doppelten, zu erwarten oder für Sie relevant ist. Wir sehen die beste erreichbare prozentuale Volumenreduktion höher in der Gesamtgruppe als bei der Subgruppe der Ein- bis Dreijährigen. Es sind allerdings geringe Patientenzahlen, also Gesamtgruppe 36 und die Subgruppe 13; einfach, dass Sie dazu noch etwas sagen. Die Antwort ist für mich jetzt ein wenig heterogen gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann fangen wir noch einmal an. Herr Rosenbaum, Sie hatten die 10 Prozent eher zurückhaltend bewertet, und Herr Farschtschi hat gesagt, es kommt darauf an, wo der Tumor liegt und wie es insgesamt aussieht, ob damit verbunden noch weitere Beeinträchtigungen sind. Sie hatten zum Beispiel das Blasengewebe oder den die Blase umgebenden Bereich genannt. Herr Professor Rosenbaum, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Es ist richtig, dass eine Volumenreduktion von unter 20 Prozent nie als nicht signifikant betrachtet wird. Das ist das eine. Das Zweite ist, dass uns die Volumenreduktion, die wir bei unseren sehr jungen Patienten von über 40 Prozent erreicht haben, total überrascht hat, dass wir in so kurzer Zeit so eine wirklich große Volumenreduktion erreicht haben. Auf der anderen Seite muss man sagen, wenn ich davon ausgehe, dass ein plexiformes Neurofibrom im jungen Kindesalter im Vergleich zu älteren Patienten eine besonders hohe Wachstumsrate hat, dann wäre ein Steady State oder eine geringe Volumenreduktion von, sagen wir einmal, 9 Prozent – das war, glaube ich, der Wert – in diesem Alter anders zu bewerten als bei einem 25-Jährigen. Das ist, glaube ich, das, was Herr Farschtschi auch sagt.

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

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Ich wollte noch einmal sagen, die Volumetrie ist natürlich ein wichtiger Wert für Studien. Wir setzen es in der klinischen Routine tatsächlich sehr selten ein. Wenn man sich die Studien anschaut, und das ist in Übereinstimmung mit unserer klinischen Erfahrung, ist Time-to-Response bezüglich Volumetrie relativ lange, bis man diesen Volumeneffekt nachweist. Time-to-Response bezüglich Symptomatik ist wesentlich schneller. Das trifft sowohl für Schmerz als auch für funktionelle Beeinträchtigungen zu. In der klinischen Routine ist die Volumetrie für uns in der Beurteilung der Wirksamkeit nachrangig, auch wenn es ein wichtiger Surrogatparameter ist, auch für die Fortführung. Man kann vielleicht rückblickend sagen, bei den Patienten, die klinisch gar nicht ansprechen, ist die Volumetrie vielleicht ein Zünglein an der Waage, um zu entscheiden, ob man Therapien längerfristig fortführt oder nicht, ob man überhaupt ein Ansprechen sieht. Aber wir würden Therapieentscheidungen nicht ausschließlich von der Volumetrie abhängig machen.

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

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. Das ist das, was wir haben. Ich habe es jetzt noch einmal hineingeschrieben. Es ist immer etwas unglücklich, wenn Sie die Zahlen nicht haben. Aber es ist an der Grenze, nehme ich auf jeden Fall mit.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Meine Frage knüpft daran an. Wenn man sich eine Volumenreduktion um 9 Prozent anschaut, ist das eine Mittelwertbetrachtung. Das heißt, einzelne Patienten haben weniger, und andere Patienten haben deutlich mehr. Meine Frage knüpft an das an, was Herr Farschtschi gesagt hat, insbesondere bezogen auf die Symptomatik, die, wie er gerade sagte, im klinischen Alltag die größere Rolle spielt. Wenn ich Patienten habe, bei denen zum Beispiel die Harnblasenobstruktion behandelt werden kann oder besser wird, ist meine Frage jetzt an den pU: Haben Sie dazu Informationen? Sie haben für die Studie erst einmal die Volumenänderung angegeben, aber wäre es nicht sinnvoll, das an solche Symptomatiken zu knüpfen und dann zu sehen, welche Patienten bezogen auf ihre Symptomatik tatsächlich profitieren und wie viele das sind? Wäre das nicht eine sinnvolle Herangehensweise, um besser zu verstehen, was das tatsächlich für die Kinder bedeutet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Emmermann, Sie haben sich für den pU gemeldet.

**Frau Emmermann (Alexion Pharma):** Ich möchte die Frage an meine Kollegin, Frau Nguyen Chi, weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nguyen Chi, bitte.

**Frau Dr. Nguyen Chi (Alexion Pharma):** Uns liegen keine konkreten Daten bezüglich der Korrelation Symptomatik und spezifische Tumolvolumenreduktion vor, jedoch kann man sagen, dass die wichtigsten Symptome unter plexiformen Neurofibromen in der SPRINKLE-Studie unter anderem vor allem Entstellungen waren, die Herr Rosenbaum genannt hat, aber auch Einschränkungen in der Bewegung, vor allem bei den ganz jungen Kindern. Ich denke, die Daten zeigen auf jeden Fall, dass ein frühzeitiger Einsatz von Selumetinib essenziell ist, um vor allem das Fortschreiten, aber auch die damit verbundenen Symptome zu unterbinden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nguyen Chi. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank, das nehme ich jetzt erst einmal so hin. Theoretisch könnte man die Daten miteinander verbinden, wenn man einerseits die Symptomatik erhoben hat, andererseits sich die Volumenänderung anzuschauen, bei welchen Volumenänderungen es nötig ist, um sagen zu können, das hat auch Auswirkungen auf die Symptomatik. Aber das nehme ich jetzt so hin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Holzerny vom pU hat sich auch gemeldet. Bitte schön.

**Frau Dr. Holzerny (Alexion Pharma):** Ich möchte kurz hinsichtlich der Symptomatik ergänzen: Wir hatten vorher die Thematik Schmerz angesprochen. Es ist so, wir hatten den Global Impression of Severity gemessen, elternberichtet für die bewertungsrelevante Patientenpopulation. Da ist es so, wie eben von Klinikern gesagt worden ist, zu Baseline hatten 70 Prozent der Patienten keine Schmerzen. Man sieht aber nach 25 Zyklen, dass der Wert auf 100 Prozent gestiegen ist. Das heißt, mit der frühzeitigen Behandlung von Selumetinib greift man da ein, um die Schmerzen durch die spätere Beeinträchtigung zu verhindern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Holzerny. – Frau Müller, KBV, letzte Frage, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich glaube, Herr Vervölgyi meinte eher, dass man eine Verbindung herstellt, dass eine Schmerzreduktion, nicht die durchschnittlichen Werte, mit einer Volumenreduktion einhergeht, dass eine bestimmte Volumenreduktion einhergeht. Ich meine, es sind nur 13 Patienten in dieser kleinen Altersgruppe. Das geht dann schon fast in eine

Einzelfallbetrachtung. Aber haben Sie da etwas? Ich frage nur, weil Sie jetzt gesagt haben, insgesamt 30 Prozent weniger Schmerzen und insgesamt die und die Volumenreduktion, aber nicht sicher, ob das miteinander verknüpft ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Emmermann hat sich gemeldet. Aber ich denke, Frau Müller, dabei gehen wir in den Bereich der Spekulation. Frau Emmermann, bitte.

**Frau Emmermann (Alexion Pharma):** Ja, das ist, denke ich, eine Analyse, die wir aufgrund der geringen Patientenzahl so nicht durchführen können. Man muss dazu sagen, dass es keine klare Korrelation zwingend gibt zwischen der Volumenänderung und einer Schmerzreduktion. Es kommt sehr darauf an, wo die PN lokalisiert sind und welche Strukturen entsprechend beeinträchtigt werden. Deshalb: Das kann man in diesem Fall wirklich nicht seriös auswerten. Aber insgesamt zeigen sich auf jeden Fall diese deutlich positiven Effekte im Verlauf der Studie über die fast zwei Jahre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Emmermann. – Ich sehe keine weiteren Fragen. Frau Emmermann, Sie können fortfahren und ein kurzes Schlusswort sprechen. Bitte schön.

**Frau Emmermann (Alexion Pharma):** Sehr gerne, vielen Dank. – Danke für die angeregte Diskussion heute. Selumetinib stellt den etablierten Therapiestandard für Patienten mit symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 dar. Mit der nun verfügbaren Granulatformulierung ist erstmals eine altersgerechte Anwendung bereits ab einem Alter von einem Jahr möglich. Dies ermöglicht die Option einer zielgerichteten Therapie unmittelbar nach Diagnosestellung und somit zu einem Zeitpunkt, an dem irreversible Schäden noch verhindert werden können. In der vorliegenden Population wurde bei allen behandelnden Patienten eine Reduktion des Tumolvolumens beobachtet – trotz der in diesem Alter besonders ausgeprägten Wachstumsdynamik. Auch das haben wir eben besprochen.

Vor diesem Hintergrund sehen wir auch für die Altersgruppe von einem bis unter drei Jahren einen Zusatznutzen. Wir danken Ihnen allen für die heutige Diskussion und möchten unseren besonderen Dank auch an Sie richten, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Emmermann, an Sie und Ihr Team, danke auch an Herrn Professor Rosenbaum und Herrn Dr. Farschtschi für die Antworten. Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, und wir machen sofort mit der nächsten Anhörung weiter. Danke schön und auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 11:22 Uhr