

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Selumetinib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 21. Dezember 2021
von 10:00 Uhr bis 10:49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Bergner

Frau Emmermann

Herr Dr. Masurat

Frau Specht

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sana Kliniken Duisburg (DGKJ):**

Herr Prof. Dr. Rosenbaum

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

Herr Bussiliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Anhörungsverfahren nach § 35 a, konkret Selumetinib, ein Orphan, gelegentlich der Markteinführung im frühen Nutzenbewertungsverfahren. Basis des heutigen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des G-BA vom 15. November 2011, zu der AstraZeneca und Alexion Pharma als pharmazeutische Unternehmer Stellung genommen haben, außerdem Herr Professor Dr. Rosenbaum, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Sana Kliniken in Duisburg, und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit überprüfen, weil wir Wortprotokoll führen und insoweit dokumentiert sein muss, wer heute dabei war. Zugeschaltet sind für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca Frau Emmermann, Frau Specht, Herr Dr. Bergner und Herr Dr. Masurat, zudem Herr Professor Dr. Rosenbaum sowie für den vfa Herr Bussiliat. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte des Wirkstoffes und auf die Dossierbewertung einzugehen. Anschließend würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Bitte schön, Frau Emmermann, Sie haben das Wort.

Frau Emmermann (AstraZeneca): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Guten Morgen, sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die freundliche Begrüßung und die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz einige Vorbemerkungen zu machen. Gemeinsam mit mir sind Aljona Specht, Market Access AstraZeneca, Sven Bergner aus dem Bereich Medical Evidence Oncology ebenfalls von AstraZeneca und Dr. Florian Masurat zugeschaltet, der uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt hat. Mein Name ist Antje Emmermann; ich leite den Geschäftsbereich Market Access bei Alexion, der nun bei AstraZeneca für die seltenen Erkrankungen zuständig ist. – Zunächst gehe ich kurz auf das Krankheitsbild und das Zulassungsgebiet von Selumetinib ein, bevor ich noch einige spezifische Punkte aufgreife.

Wir sprechen heute über Neurofibromatose Typ 1 oder NF1. Dabei handelt es sich um eine seltene, unheilbare monogenetische Erkrankung des Nervensystems, die in den meisten Fällen schon vor dem sechsten Lebensjahr diagnostiziert wird. Bei ungefähr der Hälfte der Kinder entsteht die Erkrankung durch eine Neumutation des NF1-Gens, also ohne eine familiäre Vorgeschichte.

NF1 ist durch Pigmentflecken auf der Haut, sogenannte Café-au-lait-Flecken, und Verkrümmungen der langen Röhrenknochen mit nachfolgenden Frakturen und seitlichen Verdrehungen der Wirbelsäule gekennzeichnet. Die Mehrzahl der Kinder mit NF1 weist individuell unterschiedlich ausgeprägte Entwicklungsverzögerungen, motorische sowie Lern- und Verhaltensstörungen und Einschränkungen der kognitiven Leistungen auf.

Bei den meisten Patienten entwickeln sich an den Nerven Tumoren, die überall im Körper auftreten können. Diese Nervenscheibentumoren können oberflächlich auf der Haut auftreten oder als sogenannte plexiforme Neurofibrome diffus größere Nervenäste infiltrieren und in tiefe Gewebe eindringen. Sie wachsen besonders schnell im Kindesalter. Es werden jährliche Wachstumsraten von bis zu 90 Prozent beschrieben. Dabei kann das Tumolvolumen mit bis zu 4 Litern enorm sein. Bei circa 10 Prozent der Patienten entarten die Tumoren bösartig und verkürzen die Lebenserwartung im Schnitt um 8 bis 15 Jahre.

Je nach Lokalisation und Größe der Tumoren ergeben sich lebenslange heterogene Belastungen und zum Teil sehr schwerwiegende Verläufe. Die Kinder können in der Motorik, der Atmung, der Darm- und Blasenfunktion oder der Sehfähigkeit und der Lernfähigkeit eingeschränkt sein. Viele Kinder und Jugendliche leiden unter schwer behandelbaren

tumorassoziierten neuropathischen Schmerzen. Die meisten dieser Kinder haben äußerliche Entstellungen, die erhebliche negative Auswirkungen auf die Entwicklung und das Selbstbild haben. Es kommt zu Ausgrenzungen in der Schule und Schwierigkeiten beim Aufbau sozialer Kontakte, und dies betrifft die ganze Familie.

Bislang gab es für Patienten mit plexiformen Neurofibromen, die inoperabel sind, also wegen ihrer Lage oder Größe nicht vollständig entfernt werden können, keinerlei kausale Therapie, die über eine rein symptomatische Behandlung hinausgeht. Für diese Patienten steht nun mit dem Proteinkinaseinhibitor Selumetinib erstmals eine zugelassene Therapie zur Verfügung. Selumetinib stoppt das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Zellwachstum der Neurofibrome und kann dieses sogar umkehren.

Während vorangegangene Studien mit unterschiedlichen Wirkstoffen in der Indikation NF1 PN lediglich Verbesserungen in der Time to Progression und nur ein niedriges Ansprechen zeigen konnten, wurde in der SPRINT-Studie unabhängig von der Lokalisation erstmalig ein schnelles, deutliches und anhaltendes Tumoransprechen gezeigt. Im Einzelnen zeigte sich unter der Behandlung innerhalb der maximalen Beobachtungszeit von bis zu drei Jahren eine Reduktion des Progressionsrisikos um 96 Prozent. Zudem konnte unter der Behandlung mit Selumetinib das Tumorwachstum nicht nur verlangsamt oder aufgehalten, sondern sogar reduziert werden. Schließlich konnte das Tumolvolumen im Mittel um 9 Prozent pro Jahr reduziert werden. Bei zwei Drittel der Kinder und Jugendlichen wurde eine klinisch signifikante Tumorreduktion erreicht.

Im Folgenden nenne ich lediglich vier Bereiche, in denen sich durch das Tumoransprechen sehr relevante Effekte zeigen. Erstens berichteten unter der Behandlung mit Selumetinib über die Hälfte der Kinder und Jugendlichen von einer klinisch relevanten Schmerzlinderung, die im Median bereits nach weniger als zwei Monaten auftrat.

Zweitens hatten zwei Drittel der Kinder und Jugendlichen bei Studienbeginn eine motorische Dysfunktion. Unter der Behandlung mit Selumetinib verbesserten sich die motorischen Funktionen. Patienten können zum Beispiel wieder ihre Beine bewegen, auf ihren Zehenspitzen stehen oder wieder mit Altersgenossen spielen und Sport ausführen.

Drittens berichtete ein Großteil der Patientinnen und Patienten, dass sich unter der Behandlung mit Selumetinib ihr allgemeiner Gesundheitszustand, insbesondere die tumorabhängige Morbidität, viel oder sogar sehr viel besserte.

Viertens berichtete ein Viertel der Kinder und Jugendlichen von einer klinisch relevanten Verbesserung der Lebensqualität innerhalb des ersten Jahres.

Insgesamt ist die vorliegende Studie die bislang umfassendste Erfassung dieses sehr komplexen Krankheitsbildes. Zusammen mit den Daten aus der natürlichen Verlaufsstudie ergibt sich ein deutliches Gesamtbild der positiven Effekte einer Therapie mit Selumetinib. Bei einem bislang hohen ungedeckten medizinischen Bedarf wird zum ersten Mal eine klinisch signifikante Reduktion des Tumolvolumens, eine spürbare Verbesserung der Krankheitssymptome, insbesondere der Schmerzen, und eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht. – Jetzt freuen wir uns auf den Austausch mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. – Meine erste Frage zur Einführung geht an Herrn Professor Dr. Rosenbaum.

Herr Rosenbaum, Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme sehr umfänglich ausgeführt, dass die Lebenssituation der betroffenen Patienten nur mit großen Schwierigkeiten, wenn überhaupt, adäquat in wissenschaftlichen Studien statistisch erfasst werden könne. Sie bringen dafür eine ganze Reihe von Beispielen, angefangen von der eben auch schon angesprochenen Problematik der Entstellungen bis hin zur Tumolvolumenreduktion. Für mich wäre es ganz wichtig, dass Sie das, was Sie in der schriftlichen Stellungnahme schon dargelegt haben, hier vielleicht noch einmal kurz zu Protokoll geben könnten. Können Sie deshalb bitte ausführen, wie Sie die Lebenssituation der betroffenen Patienten und, wie gesagt, die damit

verbundenen Erfassungsprobleme sehen und dabei insbesondere auf die Relevanz des Endpunktes Tumorzvolumenreduktion für die Patientinnen und Patienten eingehen? Sie schreiben, das könne zum einen dazu beitragen, dass am Ende ein zunächst inoperabler Tumor möglicherweise operabel wird, aber dass es auch andere Gesichtspunkte betreffen kann. Das fand ich sehr interessant, weil wir da im Grenzbereich zwischen Statistik, Wahrscheinlichkeitsrechnung und gefühlten Verbesserungen sind. – Bitte schön, Herr Professor Rosenbaum.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (DGKJ): Das will ich sehr gerne tun. – Das Problem ist, dass es sich auf der einen Seite natürlich um eine seltene Erkrankung handelt und die plexiformen Neurofibrome auf der anderen Seite auch noch einmal ein seltener Aspekt dieser Erkrankung sind. Das heißt, immer, wenn ich eine Therapie beurteilen will und das statistisch signifikant darzustellen versuche, dann scheitere ich bei dieser Erkrankung, weil ich von Anfang an eine kleine Zahl von Patienten habe. Außerdem ist je nach Lokalisation, je nach Größe des Tumors die individuelle Symptomatik, die das plexiforme Neurofibrom verursacht, eine ganz unterschiedliche. Das macht eine Auswertung über alle Patienten sehr schwierig.

Zu den Beispielen, die Sie genannt haben, die ich in meiner schriftlichen Stellungnahme erwähnt habe. Die eine Patientin hat ein großes plexiformes Neurofibrom im Hals. Durch den Tumordruck ist es zu einer erheblichen Verkrümmung der Wirbelsäule gekommen; das musste operiert werden. Das hätte man auch so operieren können, aber die Chirurgen hatten uns damals gesagt: Es ist schwierig, diese Wirbelsäule überhaupt zu erreichen, weil praktisch der gesamte Hals von Tumorgewebe ausgefüllt war.

In der Situation haben wir mit einem MEK-Inhibitor gestartet und konnten den Tumor in seiner Größe über einen Zeitraum von sechs Monaten deutlich reduzieren, sodass dann die Operation mit einem geringeren Risiko durchgeführt werden konnte. Die Therapie wurde gut getragen, sodass die Eltern nach der Operation gesagt haben: Wir hätten es gern, wenn unsere Tochter das Medikament weiterhin nimmt, weil wir das Gefühl haben, die Halssilhouette des Kindes und die Kopfbeweglichkeit verbessern sich. – Dies wurde übrigens auch von der Physiotherapeutin damals bestätigt. Das alles sind Dinge, die man nicht richtig messen kann, die aber bei dieser Patientin auf jeden Fall zu einer deutlichen Verbesserung geführt haben.

Ein anderes Beispiel ist eine Patientin mit einem relativ kleinen plexiformen Neurofibrom im Oberlid, was aber dazu geführt hat, dass das Lid immer heruntergefallen ist und dadurch die Sehkraft beeinträchtigt wurde. Das ist zweimal operiert worden, teilreseziert worden, was jeweils dazu geführt hat, dass nach der Operation das Neurofibrom wieder angewachsen ist. Diese Patientin haben wir auch behandelt. Das Neurofibrom ist natürlich nicht weggegangen, war dann aber so klein, dass sozusagen das Herunterdrücken des Oberlides etwas reduziert wurde und die Patientin selber gesagt hat: Ich merke, dass das kleiner geworden ist, weil ich mit dem Oberlid weniger häufig an die Innenseite des Brillenglases stoße. – Ja, wie wollen Sie das messen? Aber ich bin trotzdem davon überzeugt, dass das eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität dieser Patientin ist.

Ich habe gerade vor fünf Tagen noch mit einer Mutter einen E-Mail-Austausch gehabt, deren kleines Kind wir seit ungefähr acht Monaten mit Selumetinib behandeln. Da gab es eine Volumenreduktion, die jetzt gerade über der Signifikanzgrenze ist, aber die Eltern sagen: Wir sind davon überzeugt, dass unserem Kind das guttut, weil das ein Neurofibrom ist, das im Hals, in der Wange wächst und in die Zunge einwächst. Die Sprache des Kindes ist verbessert, die Zunge ist verkleinert, die Zunge hängt nicht ständig aus dem Mund heraus.

Dadurch ist das Kind im Kindergarten auch weniger blöden Bemerkungen ausgesetzt. Das fängt ja im Kindergarten an, dass die Kleinkinder, selbst wenn sie sich ihrer Einstellung nicht bewusst sind, dies aber von anderen Kindern oder auch von anderen Eltern widergespiegelt bekommen und ständig darauf angesprochen werden. Ich denke, das macht etwas mit diesen Kindern und den Familien und beeinflusst die Entwicklung.

Die Mutter hat mir in diesem Fall sehr eindrücklich geschildert, dass das eben jetzt nicht mehr der Fall ist, seitdem der Tumor etwas kleiner geworden ist. Sie sagte mir: Der Junge kann sich jetzt entwickeln wie ein ganz normales Kind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rosenbaum. – Jetzt habe ich mehrere Wortmeldungen: Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung, beginnt.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage ebenfalls an Sie, Herr Professor Rosenbaum: Ist denn unter einer Nichttherapie oder BSC eine Spontanheilung möglich, können sich diese Fibrome auch wieder zurückbilden?

Die zweite Frage: Ist zu erwarten, dass sich, wenn man nichts macht, die Lebensqualität und die Schmerzen verbessern? Dies wurde nachgewiesen in dieser Studie, die Patienten wurden befragt. Gleichwohl haben wir keine Kontrollgruppe; das ist ja das Problem. Deswegen die Frage: Wie schätzen Sie das klinisch ein? Gibt es Spontanheilung, gibt es Spontanrückbildung und ist zu erwarten, dass sich auch unter keiner Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität und der Schmerzen etc. zeigen würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Sie sind direkt angesprochen, Herr Rosenbaum.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (DGKJ): Ich kann auf beide Fragen gleichermaßen mit Nein antworten. Die plexiformen Neurofibrome bilden sich nicht zurück. Manche Patienten berichten, sie haben den Eindruck, dass das Volumen manchmal etwas schwankt. Das liegt daran, dass der zelluläre Anteil dieser Tumoren relativ gering ist und dass sich relativ viel kollagene Matrix in diesen Tumoren befindet, was auch für die weiche Tastkonsistenz verantwortlich ist; das ist flüssigkeitshaltig. Damit kann man natürlich – je nach Außentemperatur, nach Einstrom oder Abstrom von Blut – manchmal den Eindruck haben, dass das stärker geschwollen oder weniger geschwollen ist; aber der Tumor als solcher bildet sich nicht zurück. Insofern ist auch nicht zu erwarten, dass sich die durch den Tumor ausgelöste Symptomatik zurückbildet, zum Beispiel Schmerzen oder was auch immer.

Man muss den natürlichen Verlauf ein wenig berücksichtigen. Plexiforme Neurofibrome haben ihr größtes Wachstumspotenzial im jungen Kindesalter, und jenseits des 8. Lebensjahres sinkt die Wachstumsgeschwindigkeit. Das heißt, bei einem kleinen Kind kann ich eher davon ausgehen, dass die Symptomatik durch den Tumor noch schlimmer wird, wohingegen es bei einem 14-, 15-Jährigen wahrscheinlich so bleiben wird, wie es ist, und nicht mehr wesentlich schlimmer werden wird. Aber es wird definitiv nicht besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenbaum. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. Ich würde dann später noch andere Fragen stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Wunderbar, danke. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Wir haben zwei Fragen, eine davon an Herrn Professor Rosenbaum. – Sie haben gesagt, dass die Vielzahl der Endpunkte auch relevant sein kann. Nun sind einige Endpunkte von der FB Med als nicht patientenrelevant bewertet worden oder in der Methodik schwierig zu erfassen, zum Beispiel die Entstellung, außerdem der Apnoe-Hypopnoe-Index, aber auch den Exophthalmus. Dazu hätten wir gerne Ihre Einschätzung.

Außerdem noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es wird auch in der Nutzenbewertung kritisch angemerkt, dass nicht über alle Patienten nach Studienabschluss die Effekte weiter gemessen wurden. Das sind, wenn ich das richtig sehe, sechs Patienten, also 12 Prozent. Vielleicht können Sie aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die Relevanz erläutern, warum Sie das nicht gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Fangen wir wieder mit Herrn Rosenbaum an.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (DGKJ): Die Lebensqualität bzw. die Entstellung ist tatsächlich eines der Hauptprobleme von plexiformen Neurofibromen, insbesondere wenn sie sich an sichtbarer Stelle befinden, also zum Beispiel im Gesicht. Das ist das Problem, mit dem die Eltern oder die Patienten kommen und wo sie eine Besserung erwarten, die mir viele Eltern und auch Patienten so zurückspiegeln. Aber man kann dieses Weniger an Entstellung nicht messen. Man könnte zwar mit Lebensqualitätsbefragungen schauen – da gibt es ja etablierte Instrumente – , ob sich die Lebensqualität verbessert hat; aber Entstellung selber ist schwierig zu messen.

Zum anderen haben Sie die Atmung angesprochen. Wenn ein plexiformes Neurofibrom zum Beispiel die Atmung behindert, dann könnte man Sauerstoffsättigung und ähnliche Dinge tatsächlich objektiv messen – ich glaube schon, dass das geht –; aber das sind Einzelfälle. Bei meinen Patienten würde das genau auf einen von 1.000 Patienten zutreffen, bei dem ich damit den Erfolg einer Therapie messen könnte.

Exophthalmus ist auf der einen Seite teilweise auch subjektiv. Auf der anderen Seite gibt es Exophthalmometer. Ein Augenarzt könnte also das Ausmaß des Exophthalmus bzw. das Zurückgehen des Exophthalmus relativ objektiv bestimmen. Aber es sind wahrscheinlich auch nur wenige Fälle, auf die das dann zutrifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenbaum. – Die zweite Frage betraf den Punkt, wieso die Nachbeobachtung nur bei diesen sechs Patienten stattfand. – Herr Dr. Masurat.

Herr Dr. Masurat (AstraZeneca): Für die Zeit nach der Beobachtung liegen uns leider tatsächlich keine weiteren Daten vor. Dazu muss man noch einmal sagen, dass die Verantwortung für die Studie eben nicht bei uns lag, bei AstraZeneca, sondern sie vom NCI durchgeführt worden ist, also vom National Cancer Institute, und wir somit keinen Einfluss auf das Protokoll hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Masurat. – Frau Teupen, sind Ihre Fragen damit beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann erhält Frau Meidtner von der FB Med das Wort.

Frau Meidtner: Ich habe eine methodische Frage hinsichtlich des Ansprechens und des Tumorumfanges an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Messung des Ansprechens und des Tumorumfanges innerhalb der SPRINT-Studie wurde nur für ein plexiformes Neurofibrom, welches als Zieltumor definiert wurde, vorgenommen. Können Sie Angaben dazu machen, inwieweit die Teilnehmenden weitere plexiforme Neurofibrome aufwiesen und inwieweit diese volumetrisch messbar waren? Aus der Erhebung des Schmerzes und einigen Aspekten des indirekten Vergleiches geht ein wenig hervor, dass zumindest einige Teilnehmende weitere, ebenfalls klinisch relevante plexiforme Neurofibrome aufwiesen, die bei der Bewertung des Ansprechens und des Tumorumfanges unberücksichtigt blieben. Können Sie erklären, anhand welcher Kriterien das klinisch relevanteste Neurofibrom ausgewählt wurde und warum keine weiteren klinisch relevanten Nichtzieltumoren definiert wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Meidtner. – Herr Dr. Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Es war generell zunächst einmal per Protokoll in dieser Studie festgelegt, dass eine Zielläsion, nämlich die mit der größten Morbidität im Sinne des Einschlusskriteriums symptomatischer PNs, in der Studie durch den Prüfarzt definiert wurde. Wir wissen, dass alle Ereignisse zur Volumenreduktion bzw. auch folgend gegebenenfalls zur Progression, die natürlich in der Studie sehr wenig aufgetreten ist, anhand dieser Target-Läsion definiert wurden. Es war per Protokoll möglich, weitere Läsionen im Sinne eines Krankheitsfortschreitens zu definieren. Das trat aber bei keinem der Patienten in der SPRINT-Studie auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bergner. – Frau Meidtner, ist Ihre Frage damit beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Meidtner: Nein, ich habe keine Nachfrage, obwohl die Frage nicht so wirklich beantwortet wurde. Aber ich glaube, es liegen einfach keine weiteren Informationen vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Weitere Fragen von Ihnen, Frau Meidtner?

Frau Meidtner: Ja, gerne. Wenn ich darf, stelle ich gerne gleich noch eine Frage zu den Responderanalysen für die Verbesserung der Lebensqualität, gemessen mit dem PedsQL. Auch für den Global Impression of Change hatten Sie mit der Stellungnahme Angaben nachgereicht, Fremdb Berichte durch die Eltern für Kinder unter acht Jahren. Aber uns fehlten irgendwie noch Angaben. Es gab noch ein drittes PRO-Instrument, den PROMIS-Fragebogen zur Mobilität und zu den oberen Extremitäten. Auch dieser Fragebogen wurde, fremdberichtet durch die Eltern für Kinder unter acht Jahren, eingesetzt. Dafür hatten Sie jetzt keine Analysen nachgereicht. Da wollten wir fragen, warum diese nicht nachgereicht wurden. Konnten sie nicht berechnet werden? Vielleicht können Sie in diesem Zusammenhang auch noch einmal darauf eingehen, inwieweit Sie die von uns angemerkten Unklarheiten beim Scoring für den PROMIS-Fragebogen aufklären können.

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

Herr Dr. Masurat (AstraZeneca): Wir haben natürlich geprüft, was wir nachreichen können, ob eine Auswertung sinnvoll ist. Nun sind bei dem PROMIS nur Patienten erfasst worden, die schon zu Studienbeginn Motorsymptomatiken hatten; das waren in unserer Studie in der gesamten Population eben nur 33 Patienten. Hinsichtlich der Patienten, die acht Jahre und darunter waren, sind wir davon ausgegangen, dass wir wegen dieses kleinen Anteils der Patienten auf zu wenig Patienten kommen, um hierzu eine sinnvolle Auswertung zu machen. Deshalb haben wir darauf verzichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Meidtner, zufrieden?

Frau Meidtner: Ja. Aber eine Nachfrage würde ich gern noch allgemein zu den PRO-Instrumenten stellen. Wir hatten in der Nutzenbewertung bereits angemerkt, dass Sie nur Responderanalysen für Verbesserungen eingereicht haben, aber keine für Verschlechterungen. Für uns wären hier insbesondere die Responderanalyse für das PedsQL relevant. Könnten Sie diese für alle Patientenpopulationen noch nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Bei den Auswertungen, die wir für das Dossier und für die Nutzenbewertung gefahren haben, und für diese Indikation relevant ist natürlich die Verbesserung. Wir wollen eine Volumenreduktion des Tumors erreichen und damit auch die Effekte auf die weiteren Aspekte wie Lebensqualität und Morbidität nachweisen. Deswegen haben wir hier auch Verbesserungen als Analysetool gewählt. Wir wissen aber auf Basis der Daten, dass wir keine klinisch relevanten Verschlechterungen der Lebensqualität bei den Patienten beobachten konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir Frau Groß, GKV.

Frau Groß: Ich habe auch noch eine Nachfrage zum Thema Entstellung. Die Studienteilnehmer haben, glaube ich, zu 88 Prozent zu Beginn der Studie geäußert, dass das ein Merkmal dieser Zielläsionen ist. Ich würde da schon gern noch einmal wissen, warum es nicht möglich war, diesen Endpunkt darzustellen, weil er doch sehr viele Patienten betroffen hat; es gab auch entsprechende Fotodokumentationen. Insofern ist meine Frage an den pU, warum es nicht möglich war, diesen Endpunkt hier auszuwerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Herr Dr. Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Zum Ersten generell: Es gibt kein validiertes Instrument, um Entstellung zu messen. Das kann sich, glaube ich, jeder vorstellen. Wie will man das objektiv

messen? Das ist schwer, das ist patientenindividuell, und deswegen gibt es dafür momentan auch kein Instrument.

Zum Zweiten. Wer schon einmal Bilder gesehen hat, kann sich sehr gut vorstellen, dass es dann doch irgendwie rein visuell sehr klar ist, wenn die Entstellung vorliegt, besonders wenn man die Studienpopulation betrachtet, in der sozusagen ein Großteil der Patienten eine Involvierung des Kopf-Hals-Bereiches hat.

Zum Dritten kommen wir wieder zu dem Problem zurück, dass tatsächlich AstraZeneca nicht Durchführender dieser Studie war; die NCI hat diese Studie durchgeführt. Es gibt eine Fotodokumentation. Aufgrund der Einwilligung der Patienten und auch der NCI-Studiengruppe ist es nicht möglich, dass wir diese Fotodokumentationen und Einzelauswertungen für die einzelnen Patienten vorlegen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bergner. – Frau Groß?

Frau Groß: Es ist natürlich klar, dass das eine individuelle Einschätzung ist. Aber es wäre auch eine Möglichkeit, eine Größenreduktion der Zielläsion beispielsweise anhand der Fotodokumentation oder gegebenenfalls auch die Einschätzung der Patienten selbst zu messen. Es gibt eben einfach für diesen wichtigen Endpunkt keine spezielle Einschätzung. Deswegen wollte ich da noch einmal nachfragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Jetzt wieder Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Im Laufe dieser Zeit, in dieser Phase II, nach diesen 35 Monaten, haben 40 Prozent die Behandlung abgebrochen. Erstens. Ist es als Dauertherapie zu verstehen?

Zweitens. 40 Prozent ist meines Erachtens kein so ein kleiner Prozentsatz. Wie erklären Sie es sich, dass eben 40 Prozent die Behandlung abgebrochen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für den pU Herr Dr. Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Wenn ich darf, möchte ich zu Frau Groß' Kommentar noch einmal kommentieren. Generell haben wir die Volumenreduktion bei den Tumoren gemessen – objektiv, mit einem spezifischen Analysetool für diese spezifischen Tumoren –, und wir haben Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte erhoben, die sozusagen ein Stück weit das reflektieren, was es für die Patienten ausmacht, dass der Tumor reduziert wird. Wir haben den Global Impression of Change gemessen, wir haben das PedsQL auch mit den entsprechenden Respondern gemessen.

Zum Thema Abbruch durch die Patienten gibt es zwei Sachverhalte, die für diese Therapie relevant sind. Zum jetzigen Zeitpunkt, für den Analysen im Dossier vorgelegt wurden, haben wir lediglich drei Patienten, die die Therapie aufgrund einer Progression, also eines Fortschreitens des Tumors, beendet haben. Wir haben keine weiteren Patienten, die die Therapie aufgrund eines Nichtansprechens auf sie beendet haben. Wir haben dann einen Anteil an Patienten – auch gering, fünf Patienten –, die aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben, Grad-3-Nebenwirkungen. Alle anderen Therapiebeendigungen, die wir hier sehen, sind im Rahmen einer Studie als normal zu werten. Es ist kein Ausdruck eines Nichtansprechens oder eines Nichterfolges der Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bergner. – Ich frage zurück: Frau Bickel, zufrieden mit dieser Antwort?

Frau Bickel: Ja. Ich habe da noch eine Nachfrage. Wir haben unter den MEK-Inhibitoren bei der Melanombehandlung gesehen, dass möglicherweise irgendwann von einer Resistenz auszugehen ist. Ist das hier in diesem Fall auch möglich, oder wie erklären Sie sich das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Im Sinne der Therapie, im Sinne des Wirkmechanismus von Selumetinib ist es natürlich erst einmal angebracht, im Sinne eines Ansprechens dies als Dauertherapie für diejenigen Patienten zu sehen, die nach jetziger Fachinformation in die Indikation fallen. Das ist zum einen wichtig.

Zum anderen zu den Resistenzmechanismen. Wie gesagt, das ist die bisher umfangreichste Studie in dieser Indikation für einen MEK-Inhibitor. Alles, was wir jetzt an Daten aus dieser Studie haben, deutet nicht darauf hin, dass sich Resistenzmechanismen entwickeln. Aber dies kann natürlich Teil von weiterer Forschung sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bergner. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja. Vielleicht kann Herr Professor Rosenbaum auch noch etwas dazu sagen. Wenn ich das richtig verstanden habe, ist Trametinib schon im Off-label-Use eingesetzt worden. Haben Sie denn da über eine längere Dauer Erfahrungen gesammelt, dass sich möglicherweise dann eine Resistenz bildet oder dass es über einen längeren Zeitraum nicht mehr wirksam ist?

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

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (DGKJ): Ich glaube, dafür sind die Behandlungsdauern noch nicht lange genug, zumindest bei meinen Patienten. Die Patientin, die am längsten einen MEK-Inhibitor bekommt, bekommt ihn jetzt seit ungefähr zweieinhalb Jahren. Bei dieser Patientin und auch bei den anderen, die nicht so lange therapiert sind, habe ich keine Resistenz bemerken können.

Vielleicht kann ich noch zu der Frage ergänzen, wie lange man denn behandelt. Ich glaube, dass es ein therapeutisches Fenster gibt. Wenn man berücksichtigt, dass die natürliche Wachstumsrate von plexiformen Neurofibromen im jungen Kindesalter am größten ist, dann kann es auch darum gehen, sozusagen diese Phase durch Selumetinib zu überbrücken, um zu einem späteren Zeitpunkt, im späteren jugendlichen Alter, wenn der Tumor sowieso nicht mehr wächst, die Therapie möglicherweise beenden zu können. Es gibt noch zu wenig Daten, um zu beweisen, dass das wirklich so ist. Aber das wäre eine Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosenbaum. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß: Ich habe auch noch eine Frage, die in diese Richtung geht. Herr Professor Rosenbaum hatte gesagt, dass das Wachstum im frühen Kindesalter am größten ist und ab circa acht Jahren weniger wird oder nicht mehr in dem Maße stattfindet. Die Zulassung für Selumetinib gilt bis 18 Jahre, was den Behandlungsbeginn betrifft. Bis zu welchem Alter ist ein Behandlungsbeginn klinisch sinnvoll? 18 Jahre ist ja kein medizinischer Zeitpunkt, der sich auf den Krankheitsverlauf bezieht. Kann man dazu etwas sagen, gibt es dazu eine Einschätzung?

Eine weitere Frage, die auch damit zusammenhängt, was die Fortsetzung der Behandlung betrifft: Wie schätzen Sie die Risiken einer mehr oder weniger unbegrenzten Behandlung mit einem MEK-Inhibitor ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Herr Professor Rosenbaum.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (DGKJ): Zu dem Letzten, was Sie gefragt haben, den Langzeitnebenwirkungen, wissen wir momentan eigentlich noch zu wenig, weil es eben noch so wenig Patienten gibt, die über viele Jahre behandelt worden sind. Das, was wir momentan wissen, deutet eher darauf hin, dass sich das Nebenwirkungsspektrum, was wir von Selumetinib kennen, also insbesondere Hauttoxizität und gastrointestinale Toxizität, auch bei einer langfristigen Anwendung nicht verändert. Aber wir wissen das letztendlich noch nicht, nein.

Das Zweite: Bis wann ist es sinnvoll, mit solch einer Therapie zu beginnen? Auch das ist sehr individuell. Ich erinnere mich an einen Patienten, den ich, glaube ich, mit 15 angefangen habe zu behandeln. Die Therapie musste dann nach einem Jahr oder nach anderthalb Jahren wegen Nebenwirkungen erst einmal pausiert werden. Der Tumor ist aber wider Erwarten während der Therapiepause von sechs Monaten doch gewachsen, sodass wir dann noch einmal mit einer MEK-Inhibitor-Therapie angefangen haben; das war kurz vor Ende des Zulassungszeitraums, also kurz bevor er 18 wurde. Obwohl man eigentlich in dem Alter nicht erwartet hätte, dass das Neurofibrom noch größer wird, war es in diesem Fall so. Daher kann es auch sinnvoll sein, solche Patienten noch zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rosenbaum. – Frau Groß?

Frau Groß: Ja, danke. Ich glaube, das kann man wahrscheinlich noch nicht so sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann habe ich nochmals Frau Meidtners von der FB Med.

Frau Meidtners: Ich würde gerne noch eine kurze Frage zum indirekten Vergleich stellen, den Sie auch in Ihrem Eingangsstatement erwähnt hatten, insbesondere im Vergleich zu der Kohorte mit natürlichem Verlauf. Ein Teil der Teilnehmenden der SPRINT-Studie entstammt ja dieser Studie zum natürlichen Verlauf und ist dann quasi in die SPRINT-Studie übergegangen. Kann man davon ausgehen, dass Personen der natürlichen Verlaufskohorte, welche nicht in die SPRINT-Studie eingeschlossen wurden, die Ein- und Ausschlusskriterien der SPRINT-Studie nicht erfüllten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Herr Dr. Masurat.

Herr Dr. Masurat (AstraZeneca): Es gab Patienten in der natürlichen Verlaufskohorte, die tatsächlich auch in der SPRINT-Studie mit Selumetinib behandelt worden sind. Dabei handelte es sich um sieben Patienten. Für den historischen Vergleich und für das Propensity Score Matching, das wir dafür gemacht haben, wurden diese Patienten aber aus diesem Vergleich ausgeschlossen, damit sie eben nicht doppelt erfasst werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Masurat. – Frau Meidtners, Nachfrage dazu?

Frau Meidtners: Zur Vergleichbarkeit können Sie keine weiteren Angaben machen, inwieweit diejenigen Studienteilnehmer vergleichbar waren, die innerhalb der natürlichen Verlaufskohorte entweder mit Selumetinib behandelt wurden oder nicht damit behandelt wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es antwortet wieder Herr Masurat.

Herr Dr. Masurat (AstraZeneca): Sie fragen jetzt zu dem Vergleich der Patienten, die in die SPRINT eingeschlossen worden sind, versus die Patienten, die nicht in die SPRINT eingeschlossen worden sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Masurat (AstraZeneca): Dazu kann ich jetzt spontan nichts sagen; aber ich kann das gerne noch einmal nachschauen und dann nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar; danke schön. – Dann frage ich noch mal: Frau Meidtners, weitere Frage?

Frau Meidtners: Nein, das war es, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann habe ich noch einmal Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß: Wir würden gerne nachhaken, was den natürlichen Verlauf der Erkrankung und mögliche Spontanremissionen betrifft, weil im EPAR angegeben ist, dass es auch im natürlichen Verlauf zu Volumenverkleinerungen kommen kann – hier ist eine Studie von Dombi et

al. genannt –, dass beispielsweise bei 35 Prozent der Tumoren bei der Nachverfolgung ein geringeres Volumen vorkam und dass es schon Veränderungen im Tumolvolumen gibt, auch im Sinne einer Verringerung des Tumolvolumens, offensichtlich auch im natürlichen Verlauf. Es sind auch nicht alle Tumoren progressiv. Es wäre für uns durchaus wichtig, hier eine Aussage dazu zu haben. Zumindest im EPAR finden sich entsprechende Quellen, dass es eben auch im natürlichen Verlauf zu Volumenverringerungen kommen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann würde ich sagen: Beginnen wir noch einmal mit Herrn Rosenbaum. Sie hatten eben die Frage – es war ja eine zweiteilige Frage – mit einem kategorischen Nein in beiden Teilen beantwortet und haben gesagt: Weil es hier einen relativ hohen – ich sage es jetzt einmal untechnisch – nichtfesten Tumoranteil gibt, der auch flüssigkeitsgetriggert ist, kann es da zu Schwankungen kommen, die aber faktisch keine Volumenreduktion darstellen, sondern sich – sozusagen working in Progress – im Prinzip nicht dauerhaft in einer Verringerung niederschlagen. Jetzt hat Frau Groß hierzu noch einmal ganz gezielt nachgefragt und auf die im EPAR zitierte Literatur verwiesen. Deshalb Herr Rosenbaum noch einmal dazu, dann vielleicht auch der pharmazeutische Unternehmer.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (DGKJ): Ich kann das, was ich gesagt habe, eigentlich nur noch einmal wiederholen: Durch die NF1-Mutation, die der Tumorbildung zugrunde liegt, bekommen Sie eine stärkere zelluläre Proliferation. Die Mutation bleibt ja. Warum sollen die Zellen dann plötzlich weniger proliferieren oder warum soll der zelluläre Anteil des Tumors kleiner werden? Das macht meines Erachtens biologisch keinen Sinn.

Allerdings berichten tatsächlich viele Eltern: Wir haben das Gefühl, manchmal ist der Tumor größer, manchmal ist die Schwellung der Wange prominenter als an anderen Tagen. – Das hat, glaube ich, tatsächlich mit den nichtzellulären Bestandteilen, mit dem Flüssigkeitsanteil des Tumors zu tun und hängt davon ab, wie die Außentemperatur ist, ob es warm oder kalt ist, ob der Patient auf der entsprechenden Wange gelegen hat oder nicht. Solche Dinge können dazu führen, dass der Eindruck entsteht, das Tumolvolumen schwanke. Aber ich glaube nicht, dass der eigentliche zelluläre Tumoranteil kleiner wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Will der pU vielleicht nochmals ergänzen?

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Wir haben auch im Dossier die eine oder andere Studie zitiert, innerhalb derer es auch partiell eine minimale Verringerung des Tumolvolumens gab. Aber im Großen und Ganzen: Alle Daten, die man in den Studien und besonders in dem Kontext der Evidenzaufarbeitung sieht, die wir hier haben – zwei Kontrollen, die wir mit der Natural History und dem Placeboarm der Tipifarnib-Studie vorgelegt haben –, zeigen sämtlich eine jährliche Wachstumsrate von über 20 Prozent, während wir hier in der Selumetinib-Studie kontinuierliche Tumorreduktion von durchschnittlich 9,7 Prozent über die Jahre mit einem Best Response von 27 Prozent sehen. Deswegen: Die Evidenz, die vorliegt, alle Studien, die man sehen kann, gehen hinsichtlich des natürlichen Verlaufs von einer Progression der Erkrankung aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Groß?

Frau Groß: Vielen Dank für die Antworten. Sicherlich ist es richtig: Diese Schwankungen sind offenbar möglich. Zumindest die Volumenmessung differenziert ja nicht zwischen dem zellulären Anteil und dem Flüssigkeitsanteil. Das kann man da auch nicht differenzieren. Aber vielen Dank für die nochmalige Erläuterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich habe gelesen, dass es verschiedene Datenschnitte gibt, und zwar vom 29. Juni 2018 und vom 29. März 2019, und ich konnte auch entnehmen, dass Sie zu Phase II noch einen weiteren Datenschnitt vom 31. März 2021 haben. Dazu haben Sie keine Daten eingereicht. Könnten Sie kurz sagen, warum das nicht geschehen ist? Außerdem fordert die EMA auch noch weitere Daten. Wann ist mit weiteren Datenschnitten zu rechnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Bickel. – Bitte schön, Frau Emmermann.

Frau Emmermann (AstraZeneca): Es ist richtig, dass es verschiedene Datenschnitte gibt. Wir haben alle Daten vorgelegt, die uns zum Zeitpunkt der Dossiererstellung vorlagen. Uns liegen noch nicht alle Daten vor, die in der Zwischenzeit verfügbar sind. Wir hatten bereits erwähnt, dass die Studie vom National Cancer Institute, spezifisch dem Pediatric Oncology Branch, gesponsert und durchgeführt wird. Wir haben alle Daten vorgelegt, die uns in dem Fall zur Verfügung standen. Es ist richtig, dass noch ein weiterer Datenschnitt vom 31. März 2021 derzeit ausgewertet wird und dies dann auch der EMA vorgelegt werden wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wann wird das etwa sein, weil Frau Bickel jetzt auch nach der Time Line gefragt hatte?

Frau Emmermann (AstraZeneca): Die Auswertungen laufen zurzeit. Ich bin nicht ganz sicher, wann das exakt erfolgen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: War dieser Datenschnitt vom 31. März 2021 präspezifiziert?

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Generell war nur eine Analyse im Protokoll zu der Studie präspezifiziert, und das war, wenn mindestens alle Patienten zwölf Monate in der Behandlung mit Selumetinib bzw. in der Nachbeobachtung waren. Alle weiteren DCOs sind im Sinne eines Protokolls nicht präspezifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, klare Antwort. – Frau Bickel, zufrieden? – Okay. Dann Frau Teupen, PatV.

Frau Teupen: Noch eine Frage auch an Herrn Rosenbaum. Es gab ein bisschen Diskussionen in Stellungnahmen, was in der qualitätsgesicherten Anwendung stehen soll. Wer betreut denn diese Kinder in der Versorgung? Sind das Neuropädiater, sind das pädiatrische Hämatonkologen? Es geht einfach nur darum, zu wissen, wo die Kinder betreut werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rosenbaum.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (DGKJ): Es sind genau die beiden Fachgruppen, die Sie genannt haben. Viele der Neurofibromatose-Patienten sind von Neuropädiatern betreut; wenn der Tumor, das plexiforme Fibrom, im Vordergrund steht, dann finden viele Patienten auch ihren Weg zu pädiatrischen Hämatologen und Onkologen. Ich denke, das sind die beiden Hauptgruppen, die diese Patienten betreuen. Ich schätze, dass die Mehrheit, drei Viertel, in Deutschland von Neuropädiatern betreut wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, okay?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich mal in die Runde: Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, wenn es gewünscht ist, aus seiner Sicht noch mal zusammenfassend das, was wir in den letzten 50 Minuten hier diskutiert haben, zu bewerten. – Bitte schön, Frau Emmermann, Sie haben das Wort.

Frau Emmermann (AstraZeneca): Herzlichen Dank für die gute, angeregte Diskussion. Wir hoffen, dass wir Ihnen in der Diskussion die positiven Effekte einer Behandlung mit Selumetinib aufzeigen konnten.

Als Basis für die Nutzenbewertung steht mit der SPRINT-Studie die umfassendste Erhebung der komplexen Symptomatik bei Neurofibromatose Typ 1 zur Verfügung. Zusätzlich wurden Vergleichsdaten aus einer natürlichen Verlaufsstudie und anderen Studien herangezogen, um die bestmögliche Evidenz vorzulegen.

Mit Selumetinib steht erstmalig eine kausale Behandlung der inoperablen symptomatischen plexiformen Neurofibrome bei NF1 zur Verfügung. Betroffenen Kindern und Jugendlichen werden durch die erreichte Reduktion des Tumorumfanges deutliche Verbesserungen in der Morbidität ermöglicht. Die Krankheitslast wird verringert, es zeigen sich Verbesserungen der Lebensqualität und damit auch bessere Möglichkeiten für eine Teilhabe und eine altersgemäße Entwicklung. – Damit bedanken wir uns sehr für Ihr Interesse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Emmermann, herzlichen Dank insbesondere an den klinischen Experten Herrn Professor Rosenbaum, aber auch an alle, die jetzt unsere Fragen beantwortet haben oder die Fragen gestellt haben. Wir werden das in unsere Beratungen einbeziehen und können damit die Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und verabschiede mich von Ihnen.

Schluss der Anhörung: 10:49 Uhr