



Mündliche Anhörung

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

hier: Selumetinib (D-959)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 6. November 2023
von 13:01 bis 13:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Alexion Pharma Deutschland GmbH:**

Frau Emmermann

Frau Nemeth

Herr Dr. Martinka

Herr Dr. Ruckdäschel

Angemeldeter Teilnehmender für die **Sana Kliniken Duisburg:**

Herr Prof. Dr. Rosenbaum

Angemeldeter Teilnehmender für die **Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg:**

Herr PD Dr. Farschtschi

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Denzer-Lippmann

Frau Dr. Schober

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Zunächst einmal möchte ich mich ganz herzlich bei all denjenigen entschuldigen, die jetzt über eine Stunde gewartet haben. Wir hatten zum einen technische Probleme, und dann hatten wir zwei Anhörungen, die sich deutlich länger hingezogen haben.

Wir sind jetzt bei der Anhörung zu Selumetinib. Hier geht es um eine Neubewertung nach Fristablauf. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des FB Med vom 2. Oktober 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Alexion Pharma Deutschland GmbH, außerdem als Fachgesellschaften Herr Professor Dr. Rosenbaum, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sana Kliniken Duisburg, und Herr PD Dr. Said Farschtschi vom Kopf- und Neurozentrum der Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg, Stellung genommen haben. Als weiterer pharmazeutischer Unternehmer hat Novartis Pharma GmbH, und als Verband hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller jeweils eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss jetzt die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Alexion, sind Frau Emmermann, Herr Dr. Martinka und Herr Dr. Ruckdäschel zugeschaltet. Dann ist Herr Professor Dr. Rosenbaum aus Duisburg dabei. Herr PD Dr. Farschtschi aus Hamburg ist zugeschaltet. Für Novartis sind Frau Dr. Denzer-Lippmann und Frau Dr. Schober zugeschaltet. Herr Dr. Rasch vom vfa ist auch dabei. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, einzuführen.

Frau Emmermann (Alexion Pharma Deutschland GmbH): Das möchte ich gerne machen.

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

Frau Emmermann (Alexion Pharma Deutschland GmbH): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass Sie mir die Möglichkeit geben, an dieser Stelle kurz einleitend auf einige der wichtigsten Punkte aus unserer Sicht einzugehen. Mit mir sind in dieser Anhörung Herr Dr. Martinka, der bei uns in der Medizin für das Gebiet NF1 zuständig ist, sowie Herr Dr. Stephan Ruckdäschel, der uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt hat. Mein Name ist Antje Emmermann, und ich leite bei Alexion den Bereich Market Access für Deutschland.

Wir sprechen heute erneut über den Einsatz von Selumetinib bei der symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibromatose und über den damit verbundenen symptomatischen inoperablen plexiformen Neurofibrome, kurz PN, bei Kindern und Jugendlichen. Bei der NF1 mit plexiformen Neurofibromen handelt es sich um eine seltene, unheilbare monogenetische Erkrankung, die bei Kindern und Jugendlichen zu schwerwiegenden Verläufen mit einem sehr heterogenen klinischen Bild führen kann. Häufig wird die Erkrankung schon vor dem sechsten Lebensjahr diagnostiziert.

Bei den Patienten entwickeln sich an den Nerven Tumoren, die überall im Körper auftreten können. Diese Nervenscheidentumoren können oberflächlich auf der Haut auftreten oder als sogenannte plexiforme Neurofibrome diffus größere Nervenäste infiltrieren und in tiefe Gewebe eindringen. Sie wachsen im Kindesalter besonders schnell mit jährlichen Wachstumsraten von im Schnitt circa 20 Prozent pro Jahr. Dabei kann das Tumolvolumen mit bis zu vier 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 Anzahl, Lokalisation und Größe der PN ergeben sich lebenslange heterogene Belastungen und zum Teil sehr schwerwiegende Verläufe. Spontanremissionen treten nicht auf. 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, zu Schwierigkeiten beim Aufbau sozialer Kontakte und in der Folge zu psychosozialen und depressiven Störungen.

Für Patienten mit plexiformen Neurofibromen, die inoperabel sind, also wegen ihrer Lage oder Größe nicht vollständig entfernt werden können, steht weiterhin nur der Proteinkinase-Inhibitor Selumetinib als einzig zugelassene kausale Therapieoption zur Verfügung. Selumetinib stoppt das durch die NF1-Mutation hervorgerufene übermäßige Zellwachstum der Neurofibrome und kann den natürlichen Verlauf umkehren.

Es ist wichtig, festzuhalten, dass es in dieser erneuten Nutzenbewertung nach Befristung des Erstbeschlusses keine Veränderung der Studie, der angewandten Methodik oder der Endpunkte gegenüber der Erstbewertung und dem G-BA-Beschluss vom 3. Februar 2022 gibt. Allerdings liegen nun durch den neuen Datenschnitt Daten über einen fast drei Jahre längeren Zeitraum vor. Die Daten umfassen jetzt bis zu 67 Zyklen bzw. fünfeneinhalb Jahre, und damit ist die Evidenz reifer und aussagekräftiger geworden.

Aufgrund der begrenzten Evidenz im vorliegenden Indikationsgebiet haben wir auch zwei weitere Studien identifiziert und im neuen Dossier vorgelegt. Diese sind aus unserer Sicht ebenfalls heranzuziehen, da sie die Ergebnisse der SPRINT-Studie stützen und damit die Aussageunsicherheit reduzieren. Ein weiterer wichtiger Punkt und eine Besonderheit im vorliegenden Therapiegebiet ist die Tatsache, dass durch die erfolgreiche Behandlung und Umkehr des Krankheitsverlaufs bei den Kindern und Jugendlichen die sehr heterogenen Symptome und Beeinträchtigungen unter Umständen gar nicht erst auftreten, die in einem natürlichen Krankheitsverlauf aufgetreten wären. Dies erschwert jedoch in erheblichem Maße die Messung des Therapieerfolgs. Als objektiver Endpunkt zur Sicherung des Therapieerfolgs ist daher auch im klinischen Alltag die Messung des Tumorumfanges etabliert, wobei bei einem ausgewählten Ziel-PN eine volumetrische Messung mittels Magnetresonanztomographie möglich ist. Das Tumorumfang steht damit unmittelbar mit den vielfältigen Beeinträchtigungen im Zusammenhang, unter denen die Kinder und Jugendlichen leiden, und ist somit, wie in der Erstbewertung festgestellt, patientenrelevant.

Im Einzelnen haben sich unter anderem die folgenden Effekte unter der Therapie mit Selumetinib gezeigt: Zu Zyklus 67 profitieren 68 Prozent der Patienten von einer bestätigten konstanten Reduktion des Tumorumfanges um mehr als 20 Prozent. Die Umfangreduktion der Zielläsion betrug im Mittel etwa 26 Prozent, was faktisch eine Umkehr des natürlichen Krankheitsverlaufs bedeutet. Eine Stabilisierung der Erkrankung trat zusätzlich bei 22 Prozent der Patienten auf. Dies kann in der Indikation als Therapieerfolg gewertet werden.

Selbst bei einer Krankheitsprogression war das Tumorumfang geringer als zu Beginn der Behandlung. Die Schmerzsymptomatik konnte bereits nach circa drei Zyklen schnell und signifikant reduziert werden. Eine Verbesserung der Schmerzen wurde von circa 67 Prozent der Patientinnen und Patienten für ein selbstbestimmtes PN und von 60 Prozent für ein ärztlich bestimmtes PN berichtet.

Die erreichte Schmerzreduktion zu Zyklus 13 hielt auch über die weitere Beobachtungsdauer an. Es zeigten sich klinisch bedeutsame Verbesserungen bei der Symptomatik und Verbesserungen der funktionellen Bewertungen, zum Beispiel der Mobilität und der Gehstrecke. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat sich deutlich verbessert. Es traten relevante

Verbesserungen der Entstellungen auf, welche mit Stigmatisierungen und Folgekomplikationen im Kindes- und Jugendalter einhergehen.

Mit dem weiteren Datenschnitt haben wir erneut gezeigt, dass Selumetinib eine sehr wirksame kausale Therapie ist. Die Daten bestätigen die anerkannten Effekte der Erstbewertung im Langzeitverlauf vollumfänglich und zeigen, dass keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten sind.

Jetzt freuen wir uns auf die gemeinsame Diskussion mit Ihnen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. – Wir haben jetzt in der Tat den neuen Datenschnitt, und deshalb geht darüber hinaus an die Kliniker noch einmal die Frage: Sehen Sie auch aus der Versorgungsrealität im Vergleich zum ersten Verfahren, also zum Februar 2022, weitere bzw. neue Erkenntnisse hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit? Wir haben gerade von Frau Emmermann gehört: Sicherheitssignale gibt es eigentlich nicht. Die Wirksamkeitsdaten bzw. die Wirksamkeitserkenntnisse gehen in Richtung der Bestätigung dessen, was man bei der ersten Bewertung gesehen hat. Können Sie uns dafür aus der klinischen Praxis noch ein bisschen Gefühl geben?

Vielleicht fängt Herr Rosenbaum an. Danach hat Herr Farschtschi das Wort. – Herr Rosenbaum, bitte.

Herr Prof. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg): Danke. – Ich habe in meiner Stellungnahme geschrieben, dass wir mittlerweile 26 Patienten, alles Kinder und Jugendliche, mit Selumetinib behandeln, einige von ihnen schon über einen sehr langen Zeitraum. Das heißt, wir haben wirklich Erfahrung mit der Therapie, was Wirkung und Nebenwirkung betrifft.

Nebenwirkungen sind tatsächlich nur die, die auch in den Publikationen beschrieben wurden. Also auch im Langzeitverlauf haben wir keinen Hinweis darauf, dass es irgendwelche neuen, bisher noch unerkannten Nebenwirkungen gibt. Es sind im Wesentlichen Hautausschläge, Magen-Darm-Irritationen, die bei uns aber relativ selten vorkommen, nicht so, wie das in den Studien beschrieben ist. Wir haben den Eindruck, dass junge Kinder – damit meine ich Kleinkinder, junge Schulkinder – die Medikation wesentlich besser vertragen als ältere Kinder, also alle, die so jenseits der Pubertät sind. Diese Patienten haben häufiger mit Nebenwirkungen zu kämpfen.

Was die Wirkung anbetrifft, sehen wir das auch so wie in den Studien. Wir sehen tatsächlich eine Volumenreduktion des Tumors bei nahezu allen Patienten. Ich glaube, von den 26 waren es 24, die tatsächlich eine Volumenreduktion hatten. Im Schnitt sind es so zwischen 20 und 30 Prozent. Wenn ich das noch anfügen darf: Ich habe in meiner Stellungnahme zwei Beispiele angegeben, mit denen ich, glaube ich, ganz gut zeigen konnte, dass diese Volumenreduktion nicht einfach nur ein Messwert ist, sondern tatsächlich auch einen Unterschied für die Patienten macht.

Ein Beispiel, das mich selbst sehr beschäftigt hat, ist eine Patientin, die sich 2013 mit einem großen plexiformen Neurofibrom im Halsbereich vorgestellt hat, das Luftröhre und Speiseröhre abgedrückt hat. Zum damaligen Zeitpunkt gab es überhaupt gar keine Therapie für diese Patientin, sodass wir dann aus Verzweiflung eine Interferontherapie gemacht haben, die aber letztlich nicht verhindern konnte, dass diese Patientin einen Luftröhrenschnitt und eine künstliche Ernährung haben musste, bis sie dann einige Jahre später, off label zum damaligen Zeitpunkt, mit einem anderen Inhibitor behandelt wurde, was zu einer Volumenreduktion und letztlich dazu geführt hat, dass alle diese Dinge, künstliche Beatmung, künstliche Ernährung, wieder zurückgenommen werden konnten.

Wir haben jetzt einen anderen Patienten, der in der gleichen Situation ist und den wir jetzt, sechs Jahre später, mit Selumetinib behandeln. Wir sind froh, dass wir die Möglichkeit haben, weil wir unter Umständen diese Dinge, die das andere Mädchen erleiden musste, jetzt

verhindern können. So wie es momentan aussieht – er wird seit zwei Jahren behandelt –, ist das auch so.

Letztes Beispiel: Ich hatte einen Fall von einem Jungen genannt mit einem plexiformen Neurofibrom, das den Blasenhals umscheidet und einengt. Dieser Junge hat einen Harnverhalt. Das ist genau das Gleiche wie eine Prostatavergrößerung bei einem älteren Mann. Es ist für mich völlig klar, dass die Volumenreduktion des Tumors an sich hier zu einer Verbesserung führt und zum Beispiel die Symptome, Harnverhalt und Ähnliches, reduzieren kann. Es ist also nicht nur ein Messwert, sondern es ist etwas, das für die Patienten tatsächlich einen Unterschied macht, aber in jedem Einzelfall halt anders.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rosenbaum. – Herr Dr. Farschtschi, vielleicht haben Sie auch noch etwas, das Sie beitragen könnten.

Herr PD Dr. Farschtschi (Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg): Ich möchte mich den Äußerungen von Herrn Rosenbaum zunächst einmal vollumfänglich anschließen. Unsere Erfahrungen sind dieselben. Wir behandeln Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet; daher erfolgt die Behandlung manchmal auch vor Ort.

Ich möchte noch ein paar Aspekte ansprechen: Zum einen betrifft das die Volumetrie, die Volumenkontrolle, die wir sehr wichtig finden. Das ist aber ein sehr aufwendiges Verfahren; nicht alle Tumoren sind gleichermaßen gut volumetrierbar. Manche sind einfach sehr diffus und vom Signalverhalten im MRT nicht gut verfolgbar. Umso wichtiger sind dann auch klinische Parameter wie zum Beispiel Verbesserung neurologischer Funktionen, Verbesserung von Schmerz oder auch die Wahrnehmung von Tumorgöße.

An der Stelle möchte ich auch zwei Beispiele anführen. Das eine ist das jetzt chronologisch jüngste Beispiel: Dabei handelt es sich um einen 17-jährigen Patienten mit einem infiltrativen plexiformen Neurofibrom im Bereich des Iliosakralgelenkes mit starken neuropathischen Schmerzen. Dieser Tumor ist praktisch nicht messbar in der MRT-Volumetrie, weil es zu viele Signalveränderungen im Bereich des Knochens und der Nervenbahnen gibt. Aber die Schmerzen waren von, ich sage mal, einem nahezu unerträglichen Ausmaß auf ein sehr erträgliches Maß ohne Begleitmedikation reduziert worden.

Das zweite Beispiel umfasst mehrere Patienten – auch Herr Rosenbaum kennt viele dieser Patienten –, die mit fazialen plexiformen Neurofibromen jeweils unter einer massiven Entstellung leiden. Auch da ist manchmal die Volumetrie unglaublich schwierig zu machen, weil die Bereiche der Schädelbasis eine genaue volumetrische Vermessung einfach schwer machen. Aber da kann man quasi zuschauen, wie Beschwerden sich entwickeln, gerade in den Wachstumsphasen dieser plexiformen Neurofibrome, die oft auch überproportional präpubertär stattfinden, wo sozusagen dann eine Behandlung dieser Entstellung, aber auch antizipatorisch vieler weiterer Beschwerden, die Herr Rosenbaum geschildert hat, zum Beispiel Schluckstörungen, die Beeinträchtigung der Nasenatmung, Verlegung des äußeren Gehörgangs, Verlegung der Orbita und damit funktionelle Blindheit, nötig wäre. Es ist in diesen Wachstumsphasen wichtig, diesen Tumor auszubremsen, um möglicherweise auch später sozusagen endgültige Therapieansätze zum Beispiel chirurgischer Art etablieren zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Farschtschi. – Jetzt erhält Frau Müller, KBV, das Wort. Danach sind Frau Groß, GKV-SV, und Frau Rissling vom FB Med an der Reihe. – Fangen wir mit Frau Müller an, bitte.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich möchte noch einmal eine Frage wiederholen. Es wurde vom pU und auch von Ihnen indirekt manches gesagt, was wir bereits in der ersten Anhörung sehr ausführlich diskutiert haben. Nur fürs Protokoll: Beobachten Sie Spontanremissionen im natürlichen Verlauf, ohne Therapie, ohne Selumetinib, im Volumen? Beobachten Sie einen relevanten Rückgang von Schmerzen oder eine Verbesserung der Lebensqualität im natürlichen Verlauf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Herr Rosenbaum.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg): Ich kann gerne antworten. Ich antworte auf die zweite Frage: Beobachten Sie eine Verbesserung von Schmerzen oder anderer Symptome im natürlichen Verlauf? – Ganz klar: Nein.

Und was die erste Frage – beobachten Sie Remissionen? – betrifft: Das muss man ein bisschen differenzierter beantworten. Ein plexiformes Neurofibrom geht nicht weg und wird auch nicht kleiner, aber die Wachstumsgeschwindigkeit ist altersabhängig. Also kleine Kinder haben einen stärkeren Volumenzuwachs als zum Beispiel Patienten, die zehn oder zwölf Jahre alt sind. Aber es verschwindet nicht von allein. Insofern gibt es gar keine Spontanremission.

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

Herr PD Dr. Farschtschi (Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg): Es gab jetzt ein Paper von Plotkin, was in einem sehr langen Untersuchungszeitraum einen relativen Rückgang bei Subgruppen beschrieben hat. Das halte ich aber sozusagen für ein Wahrnehmungsproblem. Natürlich gibt es Tumoren, die regressive Veränderungen haben, etwa Tumornekrosen; aber oft ist das Ausdruck sozusagen einer Weiterentwicklung des Tumors, biologisch gesprochen, auch wenn vielleicht netto in der Volumetrie ein Rückgang zu sehen ist. Dieser Rückgang bewegt sich aber in keinem Fall in der Größenordnung wie durch medikamentöse Behandlung.

Was die Symptomatik angeht, sehe ich es genauso. Die funktionellen Einschränkungen, die neurologischen Ausfälle und die Schmerzen sind etwas, das durch den Tumorprogress schlimmer wird. Ich behandle Kinder, Jugendliche und Erwachsene. Viele kleine Kinder haben zum Teil auch große wahrnehmbare Tumoren, manchmal aber noch keine Symptomatik. Bei den Erwachsenen sieht man aber häufig eben dann die Konsequenzen dieses Tumorwachstums, nämlich chronische Beschwerden. Und das betrifft am Ende auch Organkompression, Knochenwachstum; es entwickeln sich Skoliosen, die durch dieses Tumorwachstum unterhalten werden, chronisch-neuropathische Schmerzen und funktionelle Einschränkungen, auch neurologische Einschränkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet? Haben Sie eine Nachfrage oder eine weitere Frage?

Frau Dr. Müller (KBV): Nein, danke. Alles beantwortet, danke schön an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann hat Frau Groß, GKV-SV, das Wort.

Frau Groß (GKV-SV): Vielen Dank. – Ich habe eine Frage, die in dem Zusammenhang natürlich sehr interessant wäre. Sie haben gesagt, Sie behandeln Kleinkinder, Kinder und Jugendliche und Sie behandeln auch Erwachsene. Es geht hier um eine Zulassung, die sich an Kinder und Jugendliche richtet. Wir haben in der Dosierungsanleitung auch die Angabe, dass eine Weiterbehandlung nach entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung bei einzelnen Patienten erfolgen kann. Meine Frage ist: Wie treffen Sie diese Entscheidung, also findet eine Weiterbehandlung bei Erwachsenen statt, und, wenn ja, ist das die Regel, oder ist es eher die Ausnahme? Sie haben schon gesagt, dass sich die Wachstumsgeschwindigkeit bereits bei Jugendlichen verringert. Wie sieht das bei Erwachsenen aus? Und was hat das dann für Konsequenzen für die Behandlung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg): Ich kann es ganz kurz machen. Ich bin Kinder- und Jugendarzt. Ich darf keine Erwachsenen behandeln, wenn man das nicht vorher bei der Krankenkasse beantragt hat. Insofern gebe ich weiter an Herrn Farschtschi.

Herr PD Dr. Farschtschi (Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg): Ich möchte dazu einmal sagen: Grundsätzlich betrifft die Indikation für Selumetinib nach unserer aktuellen Erfahrung und Einschätzung eine Subgruppe der NF1-Patienten, die aktuell noch relativ klein ist.

Natürlich gibt es sozusagen einen Graubereich. Das liegt auch an der Art dieser Erkrankung. Viele Symptome entwickeln sich schleichend. Wir handhaben das so, dass wir das immer im multidisziplinären Team besprechen. Wir haben ein sogenanntes NF-Board, das wöchentlich stattfindet, wo Chirurgen, Onkologen, Kinderonkologen, Neurologen, Radiologen, Neuroradiologen und plastische Chirurgen und ich als Neurologe zusammenarbeiten, Therapieoptionen evaluieren, vorrangig chirurgische Therapieoptionen evaluieren und dann im Team die Entscheidung treffen. Dann ergibt das auch die Indikation.

Wir haben im Moment zwei Patienten, wo die Behandlung im Erwachsenenalter fortgeführt wird. Das hängt auch daran, dass diese Tumoren eben nicht immer antizipierbar sind, was ihr Wachstumsverhalten angeht. Es gibt Subgruppen von Patienten, wo diese Tumoren ein sehr akzentuiertes Wachstum zeigen, die auch vordergründig behandelt werden müssen. Das betrifft dann auch die Phase nach dem 18. Lebensjahr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, reicht Ihnen das? Ist ja wenig quantifiziert, aber – –

Frau Groß (GKV-SV): Ja. Ich würde es so verstehen, dass es Fälle gibt, aber dass es nicht unbedingt die Regel ist. Ich weiß nicht, ob ich es so sagen kann. – Ich hätte noch eine anschließende Frage an den pU, die auch damit zusammenhängt.

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

Frau Groß (GKV-SV): Wenn ich das richtig gesehen habe, gibt es auch eine Studie bei Erwachsenen, also bei Patienten über 18 Jahren. Zumindest habe ich eine gefunden. Da wäre meine Frage: Wann ist mit Ergebnissen aus der Studie zu rechnen? Und wird zukünftig auch eine Zulassung für Erwachsene angestrebt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer macht das für den pU? – Frau Emmermann.

Frau Emmermann (Alexion Pharma Deutschland GmbH): Es ist richtig, dass auch eine Studie für erwachsene Patienten durchgeführt wird. Wenn diese Studie erfolgreich ist, dann würde damit auch eine Zulassung angestrebt werden. Wann genau das der Fall sein mag, das fällt mir jetzt schwer, festzulegen; denn das hängt natürlich von der Rekrutierung und dem Studienverlauf ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Groß?

Frau Groß (GKV-SV): Das reicht mir. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Rissling vom FB Med.

Frau Rissling: Ich habe Fragen zu zwei Endpunkten der SPRINT-Studie und würde zunächst mit der einen Frage anfangen, und zwar zur Betrachtung der Reduktion des Tumorumfanges mittels MRT. Es war ja vorgesehen, dass für den primären Datenschnitt aus dem Jahr 2018 die Reduktion des Tumorumfanges einmal zentral durch das National Cancer Institute -NCI ausgewertet werden sollte. Zusätzlich folgte eine Auswertung extern durch das Independent Central Review - ICR. Der Anteil der Patienten mit einer Tumorumfangsreduktion um 20 Prozent war hier bei der Auswertung durch das NCI um circa 22 Prozent höher als bei der Auswertung durch das ICR. Könnten Sie erläutern, wie es zu den Unterschieden in der Bewertung des Endpunktes zwischen NCI und ICR kam? War die Person, die die Aufnahmen bei dem NCI bewertet hat, in irgendeiner Art und Weise an der Studie beteiligt? Also kannte die Person auch die Patienten? Und liegen für die Bewertung durch das ICR auch Ergebnisse für den aktuellen Datenschnitt aus dem Jahr 2021 vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rissling. – Wer kann das beantworten vom pU? – Herr Martinka.

Herr Dr. Martinka (Alexion Pharma Deutschland GmbH): Ich versuche, es zu beantworten. Zunächst gehe ich auf den letzten Teil ein. Für den letzten Datenschnitt haben wir keine unabhängige Auswertung. Das ist tatsächlich die NCI-Auswertung, die hier vorliegt.

Zu der ersten Frage, warum es diese Unterschiede gab, kann ich Ihnen leider keine Angaben machen. Wie gesagt: Wir sind als pharmazeutischer Unternehmer an der Studie nicht beteiligt gewesen; wir haben nur die Medikation gestellt bzw. finanziell unterstützt. Somit kann ich diese Frage leider nicht beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Martinka. – Frau Rissling, bitte.

Frau Rissling: Okay. – Dann hätte ich aber noch eine Frage zur Sicherheit. Im Dossier Modul 4 haben Sie für die Sicherheit Gesamtratenauswertungen vorgelegt mit und abzüglich von Ereignissen der Grunderkrankung. Als Ereignisse werden dann solche genannt, die mit einer Krankheitsprogression entweder definitiv, potenziell bzw. wahrscheinlich in Zusammenhang stehen. Wie wurden diese Ereignisse erfasst und ausgewählt? Erfolgte dies a priori? Liegt eine vollständige Beschreibung der Ereignisse vor? Wurden diese Ereignisse beispielsweise als SOC oder PT festgelegt? Und wie unterscheidet sich diese Auswertung von den Unerwünschten Ereignissen, die beispielsweise möglicherweise mit der Prüfmedikation in Zusammenhang stehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rissling. – Wer macht das für den pU? – Ich gebe Ihnen danach das Wort, Herr Farschtschi. Sie hatten sich eben noch gemeldet; Sie stehen auf dem Zettel. – Wer macht das für den pU?, Herr Dr. Martinka und dann Herr Dr. Ruckdäschel.

Herr Dr. Martinka (Alexion Pharma Deutschland GmbH): Die Frage kann ich ad hoc leider nicht beantworten. Wir würden gegebenenfalls noch einmal nachschauen und die Antwort nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Ruckdäschel, auch Sie hatten sich gemeldet.

Herr Dr. Ruckdäschel (Alexion Pharma Deutschland GmbH): Das ist richtig. – Es wäre der gleiche Inhalt gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Dann ist jetzt Herr Farschtschi an der Reihe, zu der vorangegangenen Frage, vermute ich.

Herr PD Dr. Farschtschi (Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg): Genau, ich wollte noch einmal kurz etwas zur Volumetrie sagen. Ich hatte gerade schon gesagt, wie schwierig das manchmal ist. Viele dieser Tumoren sind eben in den Randbereichen sehr unscharf. So wichtig die Volumetrie für uns Kliniker ist, um Verlaufsbeurteilung zu machen, sie ist eben nicht der einzige Faktor, der zur Verlaufsbeurteilung dient. Manchmal gibt es eben Tumoren, die in unterschiedlichen Bildgebungssituationen auch unterschiedlich zur Darstellung kommen. Deswegen sehen wir auch im klinischen Alltag durchaus Unterschiede, wenn verschiedene Behandler bzw. Untersucher die Volumetrie durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Farschtschi. – Frau Rissling, also auf die zweite Frage haben Sie auch keine Antwort erhalten. – Haben Sie weitere Fragen?

Frau Rissling: Vorerst nicht. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe, dass Herr Bartmann sich meldet.

Herr Dr. Bartmann (KBV): Schönen guten Tag! Ich habe noch eine Frage zu der Indikationsstellung, also zum Anwendungsgebiet. Es heißt ja „Kinder, Jugendliche mit inoperablen Tumoren“. Vorhin wurde erwähnt, dass dann nach einer Behandlung manchmal eine Operabilität erreicht werden kann. Mir ist nicht ganz klar, wie festgestellt werden kann, ob tatsächlich eine

Inoperabilität vorliegt, ob man das tatsächlich objektivieren kann und wie man das macht. Dazu hätte ich gerne Informationen von den Klinikern, bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Herr Farschtschi.

Herr PD Dr. Farschtschi (Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg): Wenn man Chirurgen fragt, ob ein Tumor operabel ist, werden diese oft sagen: Er ist operabel. – Aber die Frage ist sozusagen, unter welcher Maßgabe bzw. mit welchen Folgen. In der Regel ist es so, dass wir das auf das Zielsymptom beziehen. Das heißt, wenn zum Beispiel Schmerzen vorliegen, fragen wir: Ist dieser Schmerz durch einen Eingriff behandelbar? – Und das ist eben häufig nicht der Fall, weil eine größere Resektion unter Beteiligung von Nerven häufig zu funktionellen Einschränkungen, Paresen usw. führt. Das, was häufig eben doch erfolgt, sind plastische Rekonstruktionen von oberflächlich sichtbaren plexiformen Neurofibromen, die häufig auch sehr mehrzeitig stattfinden. Manchmal können auch Organkompressionen etc. gelöst werden. Viele Zielsymptome sind aber nicht unmittelbar chirurgisch lösbar.

Das ist eben etwas, was im Dialog mit den Chirurgen bei all der Unschärfe, die es klinisch eben gibt, multidisziplinär festgestellt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Farschtschi. – Herr Rosenbaum und dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg): Ich kann dem, was Herr Farschtschi gerade gesagt hat, nur beipflichten. Natürlich können Sie zum Beispiel ein großes ausgedehntes plexiformes Neurofibrom in einem Bein, in einer Extremität komplett entfernen, wenn Sie das Bein amputieren. Das hört sich jetzt sehr kurios an, aber das sind tatsächlich Überlegungen, die manchmal angestellt werden. Man muss sich dann aber überlegen – es ist eine Risiko-Nutzen-Abwägung –: Was hat der Patient wirklich davon? – In der Regel wird man dann, wenn man vernünftig denkt, in diesem Fall zu dem Schluss kommen: So eine Operation bringt überhaupt nichts, selbst wenn der Tumor dann weg ist. Man würde sich dann eher für eine medikamentöse Therapie entscheiden. Das ist aber immer eine individuelle interdisziplinäre Abwägung zwischen chirurgischen Disziplinen und nicht chirurgischen Disziplinen.

Es wurde angesprochen, dass eine Verkleinerung des Tumors eine Operabilität ermöglicht. Es kann sein, dass, wenn der Tumor selber kleiner wird, der Chirurg nach ein, zwei Jahren sagt: Jetzt kann ich diesen Tumor mit einem vertretbaren Risiko entfernen. – Oder möglicherweise geht es gar nicht um eine Operation des Tumors selber. Herr Farschtschi hatte ein Beispiel von einem großen plexiformen Neurofibrom mit einer zunehmenden Wirbelsäulenverkrümmung genannt. Wir haben immer wieder den Fall, dass die Chirurgen sagen: Wir kommen an die Wirbelsäule gar nicht heran, weil da alles voller Tumor ist. – Wenn man den dann verkleinert, kann man die zweite Operation der Wirbelsäule in diesem Fall besser durchführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosenbaum. – Herr Bartmann, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Herr Dr. Bartmann (KBV): Ja, vielen Dank für die Beantwortung. Das war sehr instruktiv. – Allerdings will ich noch einmal nachfragen, ob und wie viele Patienten eine medikamentöse Behandlung dann in der Praxis nicht erhalten, bei denen man einfach zuwartet, beobachtet oder symptomatisch behandelt. Können Sie dazu Angaben machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Farschtschi?

Herr PD Dr. Farschtschi (Klinik und Poliklinik für Neurologie, UKE Hamburg): Ich kann dazu jetzt überblickmäßig sagen: Sicher sind absolute Zahlen immer schwierig, aber wir behandeln zwischen 1.200 und 1.500 Patienten pro Jahr. Davon kommt überhaupt nur eine kleine Subgruppe für Selumetinib in Betracht. Aktuell behandeln wir unter 20 Patienten mit Selumetinib, wobei die Behandlung oft wohnortnah erfolgt und wir Patienten, wie vorhin schon gesagt, aus dem gesamten Bundesgebiet sehen. Es betrifft eine kleine Subgruppe der Patienten und nicht die Mehrheit der Patienten.

In den allermeisten Fällen eruieren wir zunächst chirurgische Optionen. Bei nicht progredienten, gutartigen Tumoren erfolgen zunächst Verlaufskontrollen. Wir versuchen, quasi dieses Zeitfenster abzuspannen, in dem wir ein überproportionales, problematisches Wachstum mit sich ergebenden Funktionseinschränkungen oder Entstellungen sehen.

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

Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg): Das ist bei uns genauso. Ich hatte gesagt: Wir behandeln derzeit 26 Patienten mit Selumetinib. Diese Patienten erfassen wir natürlich und versuchen, sie im Verlauf zu kontrollieren. Zu denjenigen, bei denen wir uns entschieden haben, sie nicht zu behandeln, habe ich keine genauen Zahlen. Aber es ist sicher so, dass die Patienten, die behandelt werden, nur ein kleiner Bruchteil aller Patienten sind, die ein ple-xiformes Neurofibrom haben. Die Frage, die wir uns stellen, ist: Kann man erwarten, dass der Tumor einen Volumenrückgang von ungefähr 30 Prozent hat. Hat der Patient dann durch diese Tumor-Volumenreduktion wirklich einen Benefit oder nicht? Wenn man sagt: „Es ist eigentlich egal, ob der Tumor 30 Prozent kleiner oder größer ist“, dann würde dieser Patient nicht behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bartmann?

Herr Dr. Bartmann (KBV): Vielen herzlichen Dank. Das war sehr informativ.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller hat ihre Frage zurückgezogen. – Sonst sehe ich keine Fragen mehr.

Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. – Frau Emmermann, machen Sie das?

Frau Emmermann (Alexion Pharma Deutschland GmbH): Ja, sehr gerne. – Herzlichen Dank für die Fragen und für die Diskussion. Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass mit Selumetinib erstmalig eine kausale Behandlung in einem pädiatrischen Patientenkollektiv mit einem hohen therapeutischen Bedarf möglich ist. Selumetinib hat sich seit seiner Einführung im Jahr 2021, wie wir eben gehört haben, in einer klar beschriebenen kleineren Subpopulation im Versorgungskontext etabliert und hat zu einer Verbesserung der Versorgung bei dieser seltenen Erkrankung beigetragen.

Selumetinib hat seine anhaltende Wirksamkeit in einer Patientenpopulation mit einer besonders heterogenen Manifestation der Symptomatik in Abhängigkeit von der Lokalisation der PN gezeigt. Nunmehr liegen Daten über einen Zeitraum von bis zu fünfeinhalb Jahren vor. Zudem sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten. Die klinisch relevanten positiven Effekte der Therapie zeigen sich deutlich in mehreren direkt patientenrelevanten Endpunkten. Es wird eine dauerhafte klinisch signifikante Reduktion des Tumolvolumens erreicht. Außerdem wurde dieser Endpunkt in der Erstbewertung als patientenrelevant anerkannt. Es kommt zur Verbesserung in der sehr heterogenen Symptomatik. Der Schmerz wird schnell signifikant reduziert und die Lebensqualität deutlich verbessert.

Mit der vorliegenden Evidenz aus der SPRINT-Studie und den weiteren zwei Studien ist somit eine ausreichende Aussagesicherheit erreicht, die in diesem Anwendungsgebiet eine Quantifizierung des Zusatznutzens zulässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Zusammenfassung. – Herzlichen Dank an die beiden Kliniker, die uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt diskutiert wurde, selbstverständlich zu werten haben.

Damit beende ich diese Anhörung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:39 Uhr