



IQWiG-Berichte – Nr. 1238

**Selumetinib
(Neurofibromatose Typ 1) –**

**Bewertung gemäß
§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: G21-24
Version: 1.0
Stand: 11.11.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Selumetinib (Neurofibromatose Typ 1) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

18.08.2021

Interne Auftragsnummer

G21-24

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Florian Heinen, Pädiatrische Neurologie, Klinikum der Universität München (LMU), München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Nadia Abu Rajab
- Christiane Balg
- Mandy Kromp
- Sarah Mostardt

Schlagwörter: Selumetinib, Neurofibrom – plexiformes, Medizinische Versorgungskosten, Epidemiologie

Keywords: Selumetinib, Neurofibroma – Plexiform, Health Care Costs, Epidemiology

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abkürzungsverzeichnis	v
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs	2
2 Nutzenbewertung	3
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	4
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	4
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	4
3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	4
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	9
3.2.1 Behandlungsdauer	9
3.2.2 Verbrauch	9
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels	9
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	9
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	9
3.2.6 Versorgungsanteile	9
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung	10
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete	10
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	10
4.4 Kosten der Therapie für die GKV	11
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
5 Literatur	13
Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung).....	4
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	11

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KOF	Körperoberfläche
MRT	Magnetresonanztomografie
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NIH	National Institutes of Health
PN	Plexiforme Neurofibrome
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

Selumetinib ist ein Arzneimittel zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1). Selumetinib ist ein sogenanntes Orphan Drug, also ein Arzneimittel, das zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen¹ ist. Für Orphan Drugs gilt nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Solange der Umsatz des jeweiligen Arzneimittels innerhalb der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) binnen 12 Kalendermonaten maximal 50 Millionen € beträgt, brauchen für Orphan Drugs keine Nachweise über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt zu werden.

Daher beauftragte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V, das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) allein im Hinblick auf die Angaben

- zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und
- zu den Kosten der Therapie für die GKV

zu bewerten.

1.1 Verlauf des Projekts

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung umfasst die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Alle Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

¹ nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Orphan Drugs. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) und der Bewertung des Ausmaßes des gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens durch den G-BA auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier (Module 1 bis 4) des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

2 Nutzenbewertung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet. Aus diesem Grund ist die Bewertung des Zusatznutzens nicht Gegenstand dieses Berichts.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des PN bei NF1 stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU gemäß der Fachinformation [2]. Demnach ist Selumetinib als Monotherapie bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 indiziert.

Der pU operationalisiert die Patientinnen und Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN als diejenigen mit symptomatischen PN, die operativ nicht vollständig zu entfernen sind.

3.1.2 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der GKV über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt	Vorgehen des pU	Rate / Anteil	Ergebnis (Patientenzahl ^a)
1	Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren in Deutschland	–	11 306 485 Personen
2	Patientinnen und Patienten mit NF1	3,0–3,8 pro 10 000	3392–4291
3	Patientinnen und Patienten mit NF1 und mindestens 1 PN	49,8 %–56,9 %	1689–2442
4	Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen PN	45,9 %	775–1121
5	Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN	75 %	582–840
6	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,94 %	511–739

a. sofern nicht anders angegeben
 GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibrome; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren in Deutschland

Der pU berechnet aus den Angaben zur Fortschreibung des Bevölkerungsstands des Statistischen Bundesamts zum 31.12.2019 die geschätzte Anzahl der in Deutschland lebenden Kinder und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren [3]. Demnach lebten 11 306 485 Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 17 Jahren in Deutschland.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NF1

Zur Ermittlung der Anzahl pädiatrischer Patientinnen und Patienten mit NF1 legt der pU eine Studie von Lammert et al. aus dem Jahr 2005 zugrunde, in der die Prävalenz der NF1 bei Kindern zum Zeitpunkt der Einschulung bestimmt wurde [4]. Für diese Studie wurden in Zusammenarbeit mit lokalen Gesundheitsämtern in den Jahren 2000 und 2001 insgesamt 152 819 Kinder im Alter von 6 Jahren aus 6 deutschen Bundesländern im Rahmen von Einschulungsuntersuchungen auf NF1 untersucht. Bei der Diagnoseerstellung haben sich die Ärztinnen und Ärzte auf folgende ausgewählte Diagnosekriterien der National Institutes of Health (NIH) fokussiert:

- 6 oder mehr Café-au-lait-Flecken (Durchmesser $\geq 0,5$ cm)
- sommersprossenartige Pigmentierung der Achselhöhlen und / oder der Leistengegend (Freckling)
- Pseudoarthrose der Tibia
- Verwandter 1. Grades mit NF1

Beim Vorhandensein von 2 oder mehr Kriterien wurde eine vorläufige Diagnose durch den Schulärztlichen Dienst gestellt und die betroffenen Kinder zur abschließenden Diagnosestellung an eine Neurologin oder Neurologen oder an eine andere geeignete Spezialistin oder einen Spezialisten überwiesen. Insgesamt wurde im Zeitraum von 2001 bis 2002 bei 51 von 152 819 untersuchten Kindern NF1 diagnostiziert. Dies entspricht laut pU einer minimalen Prävalenzrate von 3,0 Fällen pro 10 000 Kinder, welche der pU als Untergrenze einer Spanne definiert.

Für die Obergrenze einer Spanne werden 7 weitere Kinder in die obige Prävalenzermittlung eingeschlossen, bei denen das Diagnosemerkmal „mehr als 6 Café-au-lait-Flecken mit einem größten Durchmesser von mehr als 5 mm“ berichtet wurde, jedoch keine weiteren hier ausgewählten Diagnosemerkmale vorliegen. Der pU geht davon aus, dass auch diese Kinder unter einer NF1 leiden. Er begründet dies damit, dass zum einen diese Kinder zusätzlich eines der nicht in der Studie eingeschlossenen Merkmale aufgewiesen haben können. Zum anderen würde ein mutmaßlicher Anteil von 5 % der Kinder mit NF1 im Alter von 6 Jahren noch nicht 2 Diagnosekriterien erfüllen. Demnach ergibt sich für die Obergrenze eine Prävalenzrate von 3,8 Fällen pro 10 000 Kinder (58 diagnostizierte Kinder mit NF1 von 152 819 untersuchten Kindern).

Werden die jeweiligen Prävalenzen pro 10 000 Kinder auf die Anzahl der lebenden Personen aus Schritt 1 übertragen, ergibt sich eine Spanne von 3392 bis 4291 Patientinnen und Patienten mit NF1 im Alter von 3 bis 17 Jahren.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten NF1 und mit mindestens 1 PN

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit PN zu bestimmen, schließt der pU ausschließlich Publikationen ein, bei denen eine Ganzkörper-Magnetresonanztomografie

(MRT) zur Ermittlung von PN erfolgte. Er begründet dieses Vorgehen damit, dass durch diese Technik auch interne PN diagnostiziert werden, die äußerlich nicht erkennbar seien. Demnach sei laut pU der Anteil der PN bei NF1 in den Publikationen unterschätzt, bei denen in der Diagnosestellung kein Ganzkörper-MRT verwendet wurde.

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Nguyen et al. (2012) wurden 201 Patientinnen und Patienten (Erwachsene und Kinder) mit NF1 mittels eines Ganzkörper-MRT hinsichtlich des Vorkommens von internen PN untersucht [5]. Bei insgesamt 100 der 201 (49,8 %) eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit NF1 wurde in dem Zeitraum von 2003 bis 2008 mindestens 1 internes PN festgestellt.

In einer weiteren Studie von Nguyen et al. (2011) wurden 65 Kinder mit NF1 mittels eines Ganzkörper-MRT hinsichtlich der Häufigkeit und der damit verbundenen Symptome von PN untersucht [6]. Im Zeitraum zwischen 2003 bis 2009 wurde bei 37 der 65 (56,9 %) Kinder mit NF1 mindestens 1 internes PN diagnostiziert.

Durch Übertragung der Spanne von 49,8 % bis 56,9 % auf die Angaben in Schritt 2 ergibt sich eine Spanne von 1689 bis 2442 Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren mit NF1 und mindestens 1 PN.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen PN

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten, bei denen das PN symptomatisch ist, greift der pU erneut auf die Publikation von Nguyen et al. (2011) [6] aus Schritt 3 zurück. Von den 37 Kindern, bei denen dort ein PN festgestellt wurde, lag bei 17 Kindern (45,9 %) auch ein symptomatisches PN vor. Unter symptomatischen PN fielen erkrankte Kinder, bei denen Schmerzen und / oder neurologische und / oder motorische Defizite vorlagen.

Der pU überträgt die 45,9 % auf die Spanne in Schritt 3 und ermittelt auf diese Weise eine Spanne von 775 bis 1121 Patientinnen und Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren mit symptomatischen PN.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN

Laut pU werden PN, die nicht vollständig operiert werden können, zu den nicht operablen PN gezählt. In einer Studie von Nguyen et al. aus dem Jahr 2013 [7] wurden Patientinnen und Patienten (Erwachsene und Kinder) hinsichtlich des Wachstumsverhaltens ihres PN nach einer Operation untersucht. Zu den chirurgischen Indikationen dieser Operationen gehörten Entstellung, Schmerzen und funktionelle Defizite. Aus der Studie geht hervor, dass bei 13 von 52 (25 %) Patientinnen und Patienten (8 Erwachsene und 5 Kinder) mit NF1 und PN die PN vollständig entfernt wurden. Im Umkehrschluss ermittelt der pU, dass 75 % der PN inoperabel sind. Übertragen auf die Spanne in Schritt 4 ergibt sich eine Spanne von 582 bis 840 Patientinnen und Patienten mit inoperablem PN.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Laut pU ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,94 % [3,8] für Personen im Alter von 3 bis 17 Jahren. Übertragen auf die Spanne in Schritt 5 ergibt sich eine Spanne von 511 bis 739 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch größtenteils nachvollziehbar. Im Folgenden werden die kritischen Aspekte zur Herleitung der Zielpopulation näher erläutert:

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit NF1

Die vom pU ermittelte Spanne von 3,0 bis 3,8 Fällen pro 10 000 Kindern ist mit Unsicherheit behaftet. Es ist unklar, ob eine Prävalenzangabe, die von Kindern ausschließlich im Alter von 6 Jahren ermittelt wurde, auf die Altersspanne von 3 bis 17 Jahren übertragbar ist.

Zudem ist darauf hinzuweisen, dass die Untergrenze von 3,0 Fällen pro 10 000 Kindern rechnerisch nicht nachvollziehbar ist. Basierend auf der Studienpopulation von Lammert et al. (2005) [4] ergibt sich bei 51 diagnostizierten Kindern mit NF1 von 152 819 untersuchten Kindern ein Anteil von 3,3 Fällen pro 10 000 Kinder. Unter Berücksichtigung dieses Anteilswerts ergibt sich nach eigenen Berechnungen eine höhere Untergrenze, verglichen mit den Angaben des pU.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 PN

Für die Untergrenze legt der pU eine retrospektive Studie von Nguyen et al. (2012) [5] zugrunde. Der von ihm ermittelte Anteilswert ist mit Unsicherheit behaftet, da in der Studie neben Kindern auch Erwachsene (Altersspektrum von 1,7 bis 63,4 Jahren) eingeschlossen waren. Die Übertragbarkeit des Anteilswerts auf Kinder ist daher fraglich. Außerdem ist darauf hinzuweisen, dass die beiden Anteilswerte aus den Publikationen von Nguyen et al. (2012) [5] und Nguyen et al. (2011) [6] aus derselben Institution stammen. Somit scheinen die unterschiedlichen Anzahlen der Ober- und Untergrenze nicht auf verschiedene Datenquellen, sondern vielmehr auf die abweichenden Populationen (Kinder [6] versus Erwachsene und Kinder [5]) und ggf. unterschiedliche Zeitbezüge der zugrunde gelegten Daten (2003 bis 2009 [6] versus 2003 bis 2008 [5]) zurückzuführen zu sein. Die Angabe einer Spanne ist somit von eingeschränkter Aussagekraft.

Es ist zudem unklar, ob die Anteilswerte in Schritt 3 aus einer selektierten Patientengruppe ermittelt wurden. Denn es bleibt offen, ob in der Versorgung bei allen Patientinnen und Patienten ein Ganzkörper-MRT veranlasst wird. Insgesamt führt dies zu einer tendenziellen Überschätzung der Anteilswerte.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit inoperablen PN

Der vom pU aus der Studie von Nguyen et al. (2013) [7] entlehnte Anteil von 25 % für Patientinnen und Patienten mit operablen PN bezieht sich auf Kinder und Erwachsene (Altersspanne zwischen 3,2 bis 64,2 Jahren). Aus der Publikation lässt sich allerdings auch ein Anteilswert ausschließlich für Kinder entnehmen, welcher in einer vergleichweisen Größenordnung liegt.

Es ist zu beachten, dass die Zielpopulation laut Anwendungsgebiet auf Patientinnen und Patienten eingeschränkt ist, bei denen symptomatische PN vorliegen. Aus der Studie von Nguyen et al. (2013) [7] ist zu entnehmen, dass es Kinder gibt, bei denen PN zwar nicht vollständig entfernt wurden, allerdings keine Symptome mehr nach der Operation vorliegen. Dies hat der pU nicht berücksichtigt. Demnach sollte zunächst der aus der Studie gewonnene Anteilswert des pU (25%) neben

- den Patientinnen und Patienten mit vollständigen entfernten PN zusätzlich
- symptomfreie Patientinnen und Patienten mit nicht vollständig entfernten PN umfassen.

Dadurch verdoppelt sich der vom pU angesetzte Anteilswert. Infolge verringert sich dementsprechend der Kehrwert, den der pU für die Patientinnen und Patienten mit symptomatischen PN, deren PN inoperabel ist, verwendet.

Auf folgende Unsicherheit ist hinzuweisen: Es ist nicht auszuschließen, dass bei Kindern, deren PN nicht vollständig operiert wurde, sich im Krankheitsverlauf erneut Symptome entwickeln können. Auf der anderen Seite werden Kinder teilweise mehreren Operationen unterzogen, sodass deren Symptomatik sich auch verbessern kann.

Gesamtbewertung

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellen insgesamt eine Überschätzung dar. Der maßgebliche Grund für diese Bewertung ist die fehlende Berücksichtigung von Kindern in der Anteilswertbestimmung im Schritt 5, die nach einer Operation keine Symptome mehr vorweisen und demnach nicht mehr in das Anwendungsgebiet fallen. Zusätzlich ergibt sich eine tendenzielle Überschätzung im Schritt 3 (Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 PN).

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass die NF1 im Kindesalter in der Regel nicht tödlich verläuft und geht davon aus, dass die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung stabil bleibt. Dementsprechend erwartet er keine wesentlichen Änderungen innerhalb der nächsten 5 Jahre für die Prävalenz und Inzidenz.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

3.2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation wird Selumetinib 2-mal täglich oral verabreicht [2].

Die Behandlung soll laut Fachinformation „so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird bzw. bis zum Auftreten einer Progression der PN oder einer inakzeptablen Toxizität“ [2]. Der pU nimmt eine Behandlungsdauer von rechnerisch 1 Jahr an. Dies ist nachvollziehbar, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch entspricht der Fachinformation [2].

Der Verbrauch richtet sich nach der Körperoberfläche (KOF). Der pU berechnet den Verbrauch von Selumetinib im Rahmen einer Spanne. Demnach erhalten Kinder ab 3 Jahren insgesamt 30 mg Selumetinib täglich (20 mg morgens und 10 mg abends) und Jugendliche ab 17 Jahren 45 mg 2-mal täglich. Die Angaben des pU sind nachvollziehbar.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Die Angaben des pU zu den Kosten von Selumetinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2021, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt für Selumetinib keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Damit vernachlässigt er die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie zum Beispiel die regelmäßige Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion [2].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Selumetinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 114 909,12 € bis 343 712,47 €. Die vom pU ausgewiesenen Arzneimittelkosten sind plausibel. Allerdings bleiben Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vom pU unberücksichtigt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass keine validen Angaben über die Versorgungsanteile getroffen werden können. Laut pU sei jedoch aufgrund mangelnder Therapiealternativen davon auszugehen, dass Selumetinib eine zentrale Rolle im Versorgungsalltag dieser Patientinnen und Patienten darstellen wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Selumetinib ist als Monotherapie bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) indiziert.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird durch den G-BA bewertet.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Selumetinib	Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	511–739	Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation stellen insgesamt eine Überschätzung dar. Der maßgebliche Grund für diese Bewertung ist die fehlende Berücksichtigung von Kindern in der Anteilwertbestimmung im Schritt 5, die nach einer Operation keine Symptome mehr vorweisen und demnach nicht mehr in das Anwendungsgebiet fallen. Zusätzlich ergibt sich eine tendenzielle Überschätzung im Schritt 3 (Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 PN).

a. Angabe des pU
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibromen; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.4 Kosten der Therapie für die GKV

Tabelle 3: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfntaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Selumetinib	Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1	114 909,12– 343 712,47	0	0	114 909,12– 343 712,47	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; NF1: Neurofibromatose Typ 1; PN: plexiforme Neurofibromen; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Der entsprechende Auftrag des G-BA an das IQWiG beschränkt sich darauf, das Dossier des pU allein im Hinblick auf die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation und zu den Kosten der Therapie für die GKV zu bewerten. Die Angaben des pU zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung bleiben daher in der vorliegenden Dossierbewertung unberücksichtigt.

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen ggf. bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. AstraZeneca. Koselugo 10mg / 25 mg Hartkapseln [online]. 2021 [Zugriff: 30.08.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
3. Statistisches Bundesamt. 12411-0005: Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [online]. 2019 [Zugriff: 13.07.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=0&levelid=1626249554139&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0005&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>.
4. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L et al. Prevalence of Neurofibromatosis 1 in German Children at Elementary School Enrollment. Arch Dermatol 2005; 141(1): 71-74. <https://dx.doi.org/10.1001/archderm.141.1.71>.
5. Nguyen R, Dombi E, Widemann BC et al. Growth dynamics of plexiform neurofibromas: a retrospective cohort study of 201 patients with neurofibromatosis 1. Orphanet J Rare Dis 2012; 7(75): 1-6. <https://dx.doi.org/10.1186/1750-1172-7-75>.
6. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C et al. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. J Pediatr 2011; 159(4): 652-5.e2. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2011.04.008>.
7. Nguyen R, Ibrahim C, Friedrich RE et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery. Genet Med 2013; 15(9): 691-697. <https://dx.doi.org/10.1038/gim.2013.30>.
8. Bundesamt für Soziale Sicherung. GKV-Ausgabenprofile nach Alter, Geschlecht und Hauptleistungsbereichen, 1996-2019 [online]. 2019 [Zugriff: 13.07.2021]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen>.

Anhang A – Offenlegung von Beziehungen der externen Sachverständigen

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Heinen, Florian	ja	ja	ja	ja	ja	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?