

# Amendment



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden  
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

**5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Selumetinib**

Nutzenbewertung vom 15. Dezember 2021

Datum des Amendments: 11. Januar 2022

## **Inhaltsverzeichnis**

Tabellenverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis .....	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	5
3 Liste der verwendeten Quellen.....	5
4 Ergebnisse.....	6
4.1 Morbidität.....	6
4.2 Lebensqualität .....	7
5 Zusammenfassung.....	8
Referenzen .....	9

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1:	Responderanalyse zum GIC (fremdberichtet); FAS im Alter von < 8 Jahren der Studie SPRINT, Phase II, Stratum 1 (Datenschnitt 29.06.2018) .....	6
Tabelle 2:	Responderanalyse für den PedsQL; FAS im Alter von < 8 Jahren der Studie SPRINT, Phase II, Stratum 1 (Datenschnitt 29.06.2018) .....	7

## **Abkürzungsverzeichnis**

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIC	Global Impression of Change
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## 1 Hintergrund

Selumetinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen: Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 13. August 2021 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studie wurde die pivotale Studie SPRINT für die Nutzenbewertung herangezogen. Dabei handelt es sich um eine offene, einarmige, multizentrische Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von Selumetinib bei Kindern und Jugendlichen mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen aufgrund von Neurofibromatose Typ 1.

Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2021 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 21. Dezember 2021 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Mit der schriftlichen Stellungnahme reichte der pU Responderanalysen für Verbesserung im Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) und der Globalbeurteilung der klinischen Veränderung (GIC) für Kinder unter 8 Jahren (fremdberichtet durch Eltern) ein.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung dieser Ergebnisse.

## 2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden die am 6. Dezember 2021 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Responderanalysen für Verbesserung im PedsQL und GIC für Kinder unter 8 Jahren (jeweils fremdberichtet durch Eltern) dargestellt.

## 3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Selumetinib wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 6. Dezember 2021 [2]
- AstraZeneca (2021): SPRINT Phase II: zusätzliche Analysen zum PedsQL und GIC – VERTRAULICH [3]
- Herstellerdossier [1]
- Nutzenbewertung [4]

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Morbidität

Tabelle 1: Responderanalyse zum GIC (fremdberichtet); FAS im Alter von < 8 Jahren der Studie SPRINT, Phase II, Stratum 1 (Datenschnitt 29.06.2018)

Studie SPRINT, Phase II, Stratum 1 Responderanalyse zum GIC	Elternberichteter GIC (N = 16)									
	Vor Zyklus 3		Vor Zyklus 5		Vor Zyklus 9		Vor Zyklus 13		Vor Zyklus 25	
	n	n (% <sup>1</sup> )	n	n (% <sup>1</sup> )	n	n (% <sup>1</sup> )	n	n (% <sup>1</sup> )	n	n (% <sup>1</sup> )
<i>Tumorschmerz</i> Verbesserung <sup>2</sup> Verschlechterung <sup>3</sup>	12	1 (8,3) k. A.	13	4 (30,8) k. A.	14	5 (35,7) k. A.	13	6 (46,2) k. A.	12	8 (66,7) k. A.
<i>Gesamtschmerz</i> Verbesserung <sup>2</sup> Verschlechterung <sup>3</sup>	14	2 (14,3) k. A.	13	4 (30,8) k. A.	14	4 (28,6) k. A.	13	5 (38,5) k. A.	12	6 (50,0) k. A.
<i>Tumor-assoziierte Morbidität</i> Verbesserung <sup>2</sup> Verschlechterung <sup>3</sup>	11	2 (18,2) k. A.	13	3 (23,1) k. A.	14	9 (64,3) k. A.	13	9 (69,2) k. A.	12	9 (75,0) k. A.

<sup>1</sup>) Prozentualer Anteil bezogen auf alle Personen, die geantwortet haben.

<sup>2</sup>) Antwortkategorien „sehr viel besser“ oder „viel besser“.

<sup>3</sup>) Für Verschlechterungen wurde keine Analyse für Kinder unter 8 Jahren vorgelegt.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; GIC: Global Impression of Change; k. A.: keine Angabe.

## 4.2 Lebensqualität

Tabelle 2: Responderanalyse für den PedsQL; FAS im Alter von < 8 Jahren der Studie SPRINT, Phase II, Stratum 1 (Datenschnitt 29.06.2018)

Studie SPRINT, Phase II, Stratum 1 Responderanalyse PedsQL	PedsQL – elternberichtet (N = 16)											
	Baseline		Vor Zyklus 3		Vor Zyklus 5		Vor Zyklus 9		Vor Zyklus 13		Vor Zyklus 25	
	n	MW (SD) Median (min, max)	n	n (% [95%-KI] <sup>1)</sup>	n	n (% [95%-KI] <sup>1)</sup>	n	n (% [95%-KI] <sup>1)</sup>	n	n (% [95%-KI] <sup>1)</sup>	n	n (% [95%-KI] <sup>1)</sup>
Gesamtwert Verbesserung <sup>2)</sup> Verschlechterung <sup>3)</sup>	k. A.	k. A.	16	5 (31,3 [11,0; 58,7]) k. A.	15	4 (26,7 [7,8; 55,1]) k. A.	16	7 (43,8 [19,8; 70,1]) k. A.	15	8 (53,3 [26,6; 78,7]) k. A.	12	5 (41,7 [15,2; 72,3]) k. A.
Körperliche Funktion Verbesserung <sup>2)</sup> Verschlechterung <sup>3)</sup>	k. A.	k. A.	16	6 (37,5 [15,2; 64,6]) k. A.	15	6 (40,0 [16,3; 67,7]) k. A.	16	6 (37,5 [15,2; 64,6]) k. A.	15	7 (46,7 [21,3; 73,4]) k. A.	12	5 (41,7 [15,2; 72,3]) k. A.
Emotionale Funktion Verbesserung <sup>2)</sup> Verschlechterung <sup>3)</sup>	k. A.	k. A.	16	8 (50,0 [24,7; 75,3]) k. A.	15	6 (40,0 [16,3; 67,7]) k. A.	16	9 (56,3 [29,9; 80,2]) k. A.	15	9 (60,0 [32,3; 83,7]) k. A.	12	6 (50,0 [21,1; 78,9]) k. A.
Soziale Funktion Verbesserung <sup>2)</sup> Verschlechterung <sup>3)</sup>	k. A.	k. A.	16	6 (37,5 [15,2; 64,6]) k. A.	15	5 (33,3 [11,8; 61,6]) k. A.	16	5 (31,3 [11,0; 58,7]) k. A.	15	6 (40,0 [16,3; 67,7]) k. A.	12	4 (33,3 [9,9; 65,1]) k. A.
Schulische Funktion Verbesserung <sup>2)</sup> Verschlechterung <sup>3)</sup>	k. A.	k. A.	14	2 (14,3 [1,8; 42,8]) k. A.	10	- <sup>4)</sup> - <sup>4)</sup>	14	6 (42,9 [17,7; 71,1]) k. A.	13	3 (23,1 [5,0; 53,8]) k. A.	10	- <sup>4)</sup> - <sup>4)</sup>

<sup>1)</sup> Prozentualer Anteil bezogen auf alle Personen, die geantwortet haben; KI wurden mit der Clopper-Pearson-Methode für binomiale Verteilungen berechnet.

<sup>2)</sup> Verbesserung um mindestens 15 Punkte.

<sup>3)</sup> Verschlechterung um mindestens 15 Punkte.

<sup>4)</sup> Keine Darstellung, da Rücklaufquote unter 70 %.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung.

## 5 Zusammenfassung

Im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung von Selumetinib nachgereicht wurden Responderanalysen für Verbesserung im PedsQL und GIC (jeweils fremdberichtet durch Eltern für Kinder unter 8 Jahren).

Zur Studienvisite vor Zyklus 13 berichten 46 bzw. 69 % der Eltern bzw. Betreuungspersonen von Kindern unter 8 Jahren, welche den GIC ausfüllten, der Tumorschmerz bzw. ihre Tumor-assoziierte Morbidität sei „viel besser“ oder „sehr viel besser“ im Vergleich zu vor Beginn der Behandlung. Für den Gesamtschmerz berichteten 39 % einen „viel besseren“ oder „sehr viel besseren“ Zustand zur Studienvisite vor Zyklus 13. Eine Zusammenfassung über die Antwortkategorien für Verschlechterungen im GIC liegt nicht vor. Die Zahlen sind insgesamt vergleichbar mit den Selbstberichten zum gleichen Erhebungszeitpunkt bei Kindern über 8 Jahren.

Die Responderanalysen zeigen für 53 % (95%-KI: [27; 79]) der Studienteilnehmenden unter 8 Jahren eine Verbesserung um mindestens 15 Punkte im Gesamtwert bei Bewertung durch die Eltern / Betreuungsperson(en). Der Anteil an Respondern für eine Verbesserung ist für die Subskala „Emotionale Funktion“ (60 % (95%-KI: [32; 84])) sogar noch etwas höher. Für die Subskalen „Körperliche Funktion“ (46,7 % (95% KI: [21; 73])) und „Soziale Funktion“ (40 % (95%-KI: [16; 68])) ist der Anteil an Respondern dagegen etwas niedriger und für die Subskala „Schulische Funktion“ deutlich niedriger (23 % (95% KI: [5; 54])). Der Anteil an Respondern für den eltern- bzw. betreuerberichteten PedsQL bei Kindern unter 8 Jahren ist höher als der Anteil an Respondern für die selbstberichteten PedsQL-Werte bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 bis 18 Jahren. Die Ursache dafür ist unklar. Eine mögliche Ursache könnte in niedrigeren Ausgangswerten des eltern- bzw. betreuerberichteten PedsQL liegen (Median: selbstberichtet (N = 33): 81,8 Punkte vs. elternberichtet (N = 50): 60,3 Punkte für den PedsQL-Gesamtscore), welche eine höhere Anzahl an Respondern ermöglichen. Eltern- bzw. betreuerberichtete Baseline-Werte des PedsQL liegen jedoch nur für die Gesamtpopulation und nicht für Teilpopulation von Kindern unter 8 Jahren vor.

Bei den Auswertungen zum GIC und zur Lebensqualität mittels PedsQL ist zu beachten, dass keine Erhebung der Endpunkte nach Abbruch der Einnahme der Studienmedikation erfolgte. Die gewonnenen Daten spiegeln dadurch nicht die Morbidität und Lebensqualität der in die Studie eingeschlossenen gesamten Studienpopulation wider. Weiterhin beziehen die Auswertungen immer nur Teilnehmende mit Angaben zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt und zu Baseline ein. In Abhängigkeit von der Rücklauf- bzw. Teilnahmequote bzw. des Gesundheitszustands der Non-Responder können die Angaben für die relativen Häufigkeiten oder Veränderungen über die Zeit daher verzerrt sein.

Eine Interpretation und Bewertung der Ergebnisse zu Veränderungen der Globalbeurteilung der klinischen Veränderung (mittels GIC) und in der Lebensqualität (mittels PedsQL) ist aufgrund des offenen Studiendesigns und der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich.



## Referenzen

1. **AstraZeneca.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A: Selumetinib, Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen mit Neurofibromatose Typ 1; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. Berlin (GER): Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA); 12.08.2021. [Zugriff: 07.01.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/726/>.
2. **AstraZeneca.** Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V; Wirkstoff: Selumetinib [unveröffentlicht]. 06.12.2021.
3. **AstraZeneca.** Zusätzliche Analysen zur Stellungnahme: Studie SPRINT Phase II Stratum 1; Responderanalysen zum PedsQL und GIC [unveröffentlicht]. 06.12.2021.
4. **Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Selumetinib; vom 15. November 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 07.01.2022]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Selumetinib\\_D-714.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5016/2021-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Selumetinib_D-714.pdf).