

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Mirdametinib (Neurofibromatose Typ 1 (NF1); ≥ 2 Jahre)

Vom 19. März 2026

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mirdametinib (Ezmeqly) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten	12
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	15
2.6	Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V	18
3.	Bürokratiekostenermittlung	19
4.	Verfahrensablauf	19

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbsatz SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und

damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Mirdametinib am 1. Oktober 2025 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 30. September 2025 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Mirdametinib zur Behandlung der Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Januar 2026 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G25-28) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Mirdametinib nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Mirdametinib (Ezmekly) gemäß Fachinformation

Ezmekly als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. März 2026):

Siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirdametinib wie folgt bewertet:

Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mirdametinib:

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer die pivotale Studie ReNeu (MEK-NS-201) vorgelegt. Die Studie ReNeu ist eine noch laufende, multizentrische, offene, einarmige Phase-IIb-Studie. Sie wird seit September 2019 an 50 Zentren in den USA durchgeführt.

In die Studie wurden Patientinnen und Patienten ab 2 Jahren eingeschlossen, die eine Neurofibromatose Typ 1 und mindestens ein symptomatisches, inoperables plexiformes Neurofibrom aufwiesen. Insgesamt wurden 114 Teilnehmerinnen und Teilnehmer eingeschlossen und in zwei Alterskohorten aufgeteilt: 58 Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis 17 Jahren (Kohorte 1) und 56 Erwachsene ab 18 Jahren (Kohorte 2).

Die Hauptbehandlungsphase erstreckt sich über 24 Behandlungszyklen (96 Wochen), jeder Behandlungszyklus beinhaltet 3 Wochen Behandlung mit Mirdametinib gefolgt von einer Woche Behandlungspause.

An die Hauptbehandlungsphase schließt sich eine optionale Langzeitbehandlungsphase für diejenigen Teilnehmerinnen und Teilnehmer an, welche die Hauptbehandlungsphase abgeschlossen hatten und keine Abbruchkriterien erfüllten. In der Langzeitbehandlungsphase wird das Dosierungsschema der Hauptbehandlungsphase fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium erreicht oder Mirdametinib kommerziell verfügbar ist.

In der Studie ReNeu wurde das klinisch relevanteste, inoperable PN, welches mittels volumetrischer 3D-MRT-Messung erfasst werden konnte, als Ziel-PN definiert. Primärer

Studienendpunkt ist die objektive Ansprechrate (ORR). Zudem wurden Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier die Ergebnisse des primären Datenschnitts am 20. September 2023 sowie eines von der European Medicines Agency (EMA) angeforderten zusätzlichen Datenschnitts am 12.06.2024 vor. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wurde der Datenschnitt vom 12.06.2024 herangezogen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten ausgeführt, dass das Arzneimittel Selumetinib eine zugelassene und in der Versorgung verwendete Therapieoption im Anwendungsgebiet darstellt. Selumetinib wurde 2021 zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zugelassen.

Zu den Ergebnissen der Studie ReNeu:

Mortalität

Todesfälle

Für den Endpunkte Todesfälle wurden lediglich Todesfälle erfasst, für die ein Zusammenhang mit einem vorausgegangenem UE gesehen wurde. Todesfälle aufgrund einer Progression der Grunderkrankung sowie Todesfälle ohne erkennbares vorausgegangenes UE gemäß Studiendefinition gingen nicht in den Endpunkt ein. Die Daten sind daher nicht bewertbar.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde in der Studie ReNeu definiert als die Zeit vom 1. Zyklus der Studienbehandlung bis zur MRT-Bewertung, in der eine Progression festgestellt wurde, oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintrat. Eine Progression war definiert als mindestens 20%ige Zunahme des Volumens der Zielläsion gemäß REiNS-Kriterien, gemessen mittels volumetrischer MRT-Aufnahmen.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität wurde in der vorliegenden Studie nur in Teilen über den Endpunkt Todesfälle erfasst. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach REiNS-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Ungeachtet dessen lässt sich anhand der Ergebnisse der Studie ReNeu zum Endpunkt PFS keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt. Der Endpunkt PFS wird ergänzend dargestellt.

Veränderung des Tumorvolumens

Der Endpunkt Veränderung des Tumorvolumens wurde als sekundärer Endpunkt in der Studie ReNeu erhoben. Der Endpunkt war operationalisiert als Volumenänderung des als Zielläsion definierten PN gegenüber Baseline, gemessen mittels volumetrischer MRT.

Der Endpunkt Veränderung des Tumorvolumens wird als patientenrelevanter Endpunkt erachtet, da in der vorliegenden Indikation ein Sonderfall vorliegt. Aufgrund der teilweise äußeren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich z.T. in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren, aber auch durch Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumore gekennzeichnet sein können, wird dieser Endpunkt als patientenrelevanter Endpunkt erachtet, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass die Tumorgroße relevant reduziert wird.

In der Studie ReNeu konnte eine Reduktion des Ziel-PN (beste erreichte prozentuale Volumenreduktion) beobachtet werden. Der Mittelwert der Volumenreduktion lag bei -39 % (im Median -42 %). Bei 91 % der Patientinnen und Patienten wurde eine Volumenreduktion beobachtet. Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe stellt sich zunächst grundsätzlich die Frage, inwieweit es sich um einen Effekt der Behandlung handelt. Basierend auf den Äußerungen der klinischen Experten in der mündlichen Anhörung kann beim vorliegenden Krankheitsbild und -stadium jedoch davon ausgegangen werden, dass im natürlichen Verlauf der Krankheit keine Spontanremissionen auftreten.

Die Ergebnisse sind mit verschiedenen Unsicherheiten behaftet: Zum einen wird bedingt durch die Operationalisierung des Endpunkts bei der Mehrheit der Studienteilnehmer nicht erfasst, wie sich die Behandlung mit Mirdametinib auf weitere vorhandene plexiforme Neurofibrome auswirkt, die nicht als Zielläsionen eingestuft wurden. Darüber hinaus ist es aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht möglich, natürlich auftretende Schwankungen (z. B. aufgrund des Flüssigkeitsgehalts im Tumor durch externe Faktoren) von einer durch die Therapie bewirkten Volumenreduktion abzugrenzen. Weiterhin sollte in der Studie ReNeu bei klinischem Verdacht auf ein Fortschreiten der Erkrankung die volumetrische MRT-Analyse früher als im Protokoll vorgesehen durchgeführt werden. Da den Studienunterlagen nicht entnommen werden kann, wie mit diesen verfrühten MRT-Aufnahmen in den Analysen umgegangen wurde, wenn kein Progress festgestellt wurde, bleibt es unklar, ob diese verfrühten Messungen in die Analyse des Endpunkts einfließen.

Eine Volumenreduktion der Tumore in diesem Anwendungsgebiet ist jedoch grundsätzlich als ein Therapieziel zu betrachten. Das Volumen der PN stellt die relevante Ausprägung der Erkrankung dar und ist ursächlich für eine ggf. bestehende Symptomatik mit Funktionseinschränkungen und kann ferner mit Entstellung einhergehen.

Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Mirdametinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorvolumens gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Mirdametinib im Endpunkt Veränderung des Tumorvolumens festgestellt wird.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die objektive Ansprechrate war definiert als der prozentuale Anteil der Patientinnen und Patienten, die ein bestätigtes vollständiges oder partielles Ansprechen erreichen. Als partielles Ansprechen wurde eine Verringerung des Volumens der Zielläsion um 20 % oder mehr definiert. Das Ansprechen wurde als bestätigt angesehen, wenn es innerhalb von 2 bis 6 Monaten erneut beobachtet wird.

Die Erhebung des Endpunktes objektive Ansprechrate erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.

In der vorliegenden Operationalisierung wird die objektive Ansprechrate als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.

Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da bereits die Veränderung des Tumorumfanges als Endpunkt berücksichtigt wurde. Die objektive Ansprechrate wurde als primärer Endpunkt in der Studie ReNeu erhoben und wird daher ergänzend dargestellt.

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Der 6-Minuten-Gehtest (6-Minute-Walk-Test; 6MWT) dient der Untersuchung der körperlichen Funktion und erfasst die Distanz, die eine Patientin oder ein Patient innerhalb von 6 Minuten gehen kann. Der Endpunkt wird im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant erachtet.

Die Durchführung des 6MWT in der Studie ReNeu wurde im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht näher beschrieben. Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer ergänzende Informationen zur standardisierten Durchführung des 6MWT nach, auf deren Basis der 6MWT für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird.

In der Studie ReNeu wurde der 6MWT für eine Subgruppe von 27 Patientinnen und Patienten durchgeführt, deren Ziel-PN zu einer Funktionsstörung der Atemwege oder der unteren Extremitäten führte. Nach Zyklus 9 lag der Anteil an Personen mit nicht-fehlenden Werten für den 6MWT unter 70 %, sodass nur für 19 Patientinnen und Patienten Daten sowohl zur Baseline als auch zum Zyklus 9 vorlagen.

Insgesamt wurde der 6MWT nur für eine Subgruppe von Patientinnen und Patienten durchgeführt und die Ergebnisse spiegeln dadurch nicht die körperliche Leistungsfähigkeit der gesamten Studienpopulation wider. Zudem liegen Ergebnisse zu dieser Subgruppe wiederum nur für eine Teilpopulation dieser Subgruppe vor. Insgesamt werden die Daten daher als nicht bewertbar beurteilt und nur ergänzend dargestellt.

Muskelkraft

Der Endpunkt Muskelkraft wurde bei allen Patientinnen und Patienten, bei denen die Zielläsion zu Beginn der Studie zu einer Beeinträchtigung der Motorik oder Muskelschwäche führte, für die betroffenen Muskelgruppen untersucht. Zur Erfassung wurden sowohl die Medical Research Council Muscle Scale (MRC-Skala) als auch ein Handdynamometer verwendet. Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthielt keine Beschreibung der Testdurchführung, so dass im Rahmen der Nutzenbewertung unklar blieb, welche Methoden

eingesetzt wurden, um die Muskelkraft für die Bewertung mittels MRC-Skala zu testen. Ebenso wird die Testung mittels Dynamometer nicht ausreichend beschrieben.

Im Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer weitere Informationen ein, aus denen hervorgeht, dass der Endpunkt Muskelkraft mittels des manuellen Muskeltests (MMT) erhoben wurde. Die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten enthielten keine weiterführenden Informationen zur Validierung des Endpunkts. Auch die Validität der Messung der Muskelkraft mittels Dynamometer bleibt unklar. Insgesamt wird der Endpunkt Muskelkraft daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Lebensqualität

Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)

Die patientenberichtete Erfassung der Lebensqualität mittels PedsQL wird als patientenrelevant erachtet.

Zum prädefinierten primären Auswertungszeitpunkt (Zyklus 13) sowie zu späteren Zyklen lag die Rücklaufquote in der Kinder-und-Jugendlichen-Kohorte bei über 70 %, in der Erwachsenen-Kohorte jedoch unter 70 %. Aufgrund der zu geringen Rücklaufquote bei Erwachsenen sind die Daten für den Endpunkt Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) daher insgesamt nicht bewertbar, unabhängig von der nicht möglichen vergleichenden Bewertung des Endpunkts aufgrund des einarmigen Studiendesigns.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt

Bei allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Bei 22 von 114 Patientinnen und Patienten (19 %) trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Als häufigste SUE wurden „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ beobachtet.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat bei 45 von 114 Patientinnen und Patienten (40 %) auf. Als häufigste UE mit einem Schweregrad ≥ 3 sind „Untersuchungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ zu nennen.

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen

Bei 20 Patientinnen und Patienten (18 %) trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.

UE von besonderem Interesse

Bei 21 % der Studienteilnehmenden traten als UE von besonderem Interesse „Untersuchungen“ auf. Als weitere unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse wurden „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Augenerkrankungen“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ beobachtet.

Zusammenfassend lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Nebenwirkungen ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Mirdametinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1 liegen Ergebnisse aus der nicht-kontrollierten Studie ReNeu vor. Es wurden Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist keine vergleichende Bewertung möglich.

Für den Endpunkt Mortalität wurden lediglich Todesfälle erfasst, für die ein Zusammenhang mit einem vorausgegangenem UE gesehen wurde. Die Daten sind daher nicht bewertbar.

Für den Endpunkt „Veränderung des Tumorvolumens“ zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn eine relevante Reduktion des Tumorvolumens. Aufgrund der besonderen Ausprägungen der Erkrankung, zu denen neben äußerlich sichtbaren Tumoren auch tumorbedingte Entstellungen und Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumoren gehören können, ist die Verkleinerung des Tumorvolumens in dieser Situation als ein wichtiges Therapieziel anzusehen. Angesichts dessen lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten bei der Operationalisierung des Endpunktes und einer insgesamt eingeschränkten Interpretierbarkeit der Ergebnisse eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Mirdametinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorvolumens im Vergleich zu Baseline feststellen.

In der Studie wurde zudem bei einer Teilpopulation der Endpunkt 6-Minuten-Gehtest zur Untersuchung der körperlichen Funktion bzw. Funktionseinschränkung erhoben. Die Ergebnisse zum 6MWT spiegeln dadurch nicht die körperliche Leistungsfähigkeit der gesamten Studienpopulation wider. Zudem liegen Ergebnisse zu dieser Subgruppe wiederum nur für eine Teilpopulation dieser Subgruppe vor. Insgesamt werden die Daten daher als nicht bewertbar beurteilt und nur ergänzend dargestellt.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit einem geeigneten Messinstrument (PedsQL) erhoben, aufgrund einer zu geringen Rücklaufquote bei den erwachsenen Patientinnen und Patienten wurden die Ergebnisse jedoch nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Die Erhebung dieser Endpunkte wird grundsätzlich befürwortet und könnte die relevante Beurteilung ermöglichen, wie sich Effekte auf das Tumorstadium, auf körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken.

Bei den Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Mirdametinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wird für Mirdametinib insgesamt eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen aufgrund einer relevanten Reduktion des Tumorstadiums im Vergleich zu Baseline festgestellt. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten liegen keine geeigneten Daten vor. Das Ausmaß des Zusatznutzen lässt sich somit nicht quantifizieren. Somit wird für Mirdametinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen, plexiformen Neurofibromen bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1 daher ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Die Nutzenbewertung basiert auf den Daten der einarmigen pivotalen Studie ReNeu. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich. Der Vorteil von Mirdametinib in der relevanten Reduktion des Tumorstadiums wird im Vergleich zu Baseline festgestellt.

Vor diesem Hintergrund wird die Aussagekraft der Nachweise in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Ezmekly“ mit dem Wirkstoff Mirdametinib.

Ezmekly wurde als Orphan Drug unter besonderen Bedingungen zugelassen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 ab einem Alter von 2 Jahren.

Der Nutzenbewertung von Mirdametinib wird die noch laufende, einarmige, offene, multizentrische Phase IIb Studie ReNeu zugrunde gelegt. Es liegen Daten zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Da in die Erhebung zur Mortalität nur Todesfälle eingingen, für die ein Zusammenhang mit einem vorausgegangenem UE gesehen wurde, sind die Daten nicht bewertbar.

Für den Morbiditätsendpunkt „Veränderung des Tumorstadiums“ zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert eine relevante Reduktion des Tumorstadiums. Aufgrund der besonderen Ausprägungen der Erkrankung zu denen neben äußerlich sichtbaren Tumoren auch tumorbedingte Entstellungen und Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumoren gehören können, wird die Reduktion des Tumorstadiums in dieser Situation als ein

wichtiges Therapieziel betrachtet. Angesichts dessen lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten bei der Operationalisierung des Endpunktes und einer insgesamt eingeschränkten Interpretierbarkeit der Ergebnisse eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Mirdametinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorzumens gegenüber Baseline feststellen.

Ferner wurden Endpunkte zur körperlichen Funktion bzw. Funktionseinschränkungen sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die Erhebung dieser Endpunkte wird grundsätzlich befürwortet und könnte die relevante Beurteilung ermöglichen, wie sich Effekte auf das Tumorzumens, auf körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken. Allerdings lassen sich keine validen Aussagen ableiten, da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt.

Bei den Nebenwirkungen traten unter Mirdametinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.

In der Gesamtschau wird für Mirdametinib insgesamt eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen aufgrund einer relevanten Reduktion des Tumorzumens im Vergleich zu Baseline festgestellt. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten liegen keine geeigneten Daten vor. Das Ausmaß des Zusatznutzen lässt sich somit nicht quantifizieren. Daher wird für Mirdametinib ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Die Aussagesicherheit wird in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Stellungnahmeverfahren zugrunde gelegt. Unsicherheiten bestehen insbesondere aus den folgenden Gründen:

Für die Berechnung der oberen Grenze der Spanne von Patientinnen und Patienten mit NF1 im Alter ab 2 Jahren werden eine gepoolte Prävalenzrate aus Studien aus Patientenakten und Screeningstudien herangezogen. Für die vorliegende Bewertung stellt die Prävalenzrate aus Patientenaktendaten eine geeignetere Ausgangsbasis dar.

Für die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten, bei denen das PN symptomatisch ist, wird implizit davon ausgegangen, dass sich in der zugrunde liegenden Quelle die Verteilung der Symptomatik bei Fällen ohne Informationen zu Symptomen genauso verhält wie bei Fällen mit vorliegenden Informationen zu Symptomen.

Die Herleitung der Anteile für die Berechnung der unteren und oberen Grenzen der Spanne von Patientinnen und Patienten mit NF1 und symptomatischen sowie inoperablen PN ist methodisch nicht sachgerecht.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Ezmekly (Wirkstoff: Mirdametinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. März 2026):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/ezmekly-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Mirdametinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit NF1-bedingten Tumoren erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztinnen und Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Neuropädiatrie oder pädiatrische Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2026).

Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bei dem hier vom Anwendungsgebiet umfassten, besonderen Patientenkollektiv der Kinder, obliegt die Entscheidung der Ärztin bzw. dem Arzt, welche die in Abhängigkeit von Körpergewicht und Dosis am besten geeignete Darreichungsform für Kinder < 6 Jahren darstellt. Aus diesem Grund werden für Kinder < 6 Jahren die Dosierungen sowohl einer festen (Hartkapsel) als auch einer flüssigen Formulierung (Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) abgebildet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Mirdametinib	2 x täglich an Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13	21	273

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden für Erwachsene die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).²

Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden für Kinder die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt. Das durchschnittliche Körpergewicht von Kindern 2 bis unter 3 Jahre beträgt 14,1 kg bei einer Körpergröße von 0,93 m. Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 0,59 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).³

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dosierung 2-Jährige					
Mirdametinib Hartkapseln					
KOF 0,40 - 0,69 m ²	1 mg + 1 mg	2 mg	2 x 1 mg	273	546 x 1 mg
Mirdametinib Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					
KOF 0,40 - 0,69 m ²	1 mg + 1 mg	2 mg	2 x 1 mg	273	546 x 1 mg

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021), www.gbe-bund.de

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Dosierung Erwachsene					
Mirdametininib Hartkapseln					
KOF $\geq 1,50 \text{ m}^2$	4 mg + 4 mg	8 mg	4 x 2 mg	273	1092 x 2 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Mirdametininib 1 mg	42 HKP	6 475,59 €	1,77 €	366,53 €	6 107,29 €
Mirdametininib 1 mg	84 TSE	12 893,52 €	1,77 €	733,06 €	12 158,69 €
Mirdametininib 2 mg	84 HKP	25 729,39 €	1,77 €	1 466,12 €	24 261,50 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; TSE = Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen					

Stand Lauer-Tab: 15. Januar 2026

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation

dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt

worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Mirdametinib (Ezmekly); Ezmekly 1 mg/-2 mg Hartkapseln; Stand: Juli 2025

2.6 Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 SGB V

Bei dem Arzneimittel Ezmekly handelt es sich um ein nach dem 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachtes Arzneimittel. Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 5 hat der G-BA festzustellen, ob die klinischen Prüfungen des Arzneimittels zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Basis für die Berechnung sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V i.V.m § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden.

Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) des Zulassungsdossier in dem zur Zulassung beantragten Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Darüber hinaus sind zusätzlich solche Studien anzugeben, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden und bei denen der Unternehmer Sponsor war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist.

Der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer an den vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und -teilnehmer beträgt entsprechend der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers weniger als 5 Prozent (0 %).

Die klinischen Prüfungen des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet wurden somit nicht zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt.

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 30. September 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Mirdametinib beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Januar 2026 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Januar 2026.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2026 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. März 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. März 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2025	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Februar 2026	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Februar 2026 4. März 2026	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. März 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. März 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. März 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken