

# Zusammenfassende Dokumentation

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))

Vom 19. März 2026

## Inhalt

A.	Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	2
B.	Bewertungsverfahren .....	3
1.	Bewertungsgrundlagen .....	3
2.	Bewertungsentscheidung .....	3
2.1	Nutzenbewertung .....	3
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....	4
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	5
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	9
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	10
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	10
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	11
5.1	Stellungnahme SpringWorks Therapeutics .....	11
5.2	Stellungnahme Alexion Pharma Germany GmbH .....	66
5.3	Stellungnahme PD Dr. Said Farschtschi; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf .....	87
5.4	Stellungnahme Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum, Sana Kliniken Duisburg .....	95
5.5	Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	113
D.	Anlagen .....	131
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	131

## **A. Beschluss und Tragende Gründe; Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht.

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1268/#beschluesse#>

### **Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 22.04.2026 B2

[Amtliche Veröffentlichungen – Bundesanzeiger](#)

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

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. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. September 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Mirdametinib eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Januar 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirdametinib (Plexiforme Neurofibrome (PN), Neurofibromatose Typ 1 (NF1);  $\geq 2$  Jahre) - G



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirdametinib (Plexiforme Neurofibrome (PN), Neurofibromatose Typ 1 (NF1); $\geq 2$ Jahre)

#### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Mirdametinib
- **Handelsname:** Ezmekly
- **Therapeutisches Gebiet:** Neurofibromatose (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
- **Orphan Drug:** ja
- **Vorgangsnummer:** 2025-10-01-D-1246

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.01.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.01.2026
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO  
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

#### Modul 1

(PDF 476,15 kB)

#### Modul 2

(PDF 412,12 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,20 MB)

#### Modul 4

(PDF 3,02 MB)

#### Anhang 4-G zu Modul 4

(PDF 9,90 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1268/>

02.01.2026 - Seite 1 von 4

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.01.2026 veröffentlicht:

#### Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,01 MB)

#### Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 309,22 kB)

#### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,58 kB)

### Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2026
  - Mündliche Anhörung: 09.02.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.02.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

**Word**

(WORD 37,34 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2026** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Mirdametinib - 2025-10-01-D-1246*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 09.02.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.02.2026 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte März 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Mirdametinib (Plexiforme Neurofibrome (PN), Neurofibromatose Typ 1 (NF1);  $\geq 2$  Jahre) - Gr  
**Zugehörige Verfahren**

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Februar 2026 um 13:15 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoff Mirdametinib**

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
SpringWorks Therapeutics	23.01.2026
Alexion Pharma Germany GmbH	23.01.2026
PD Dr. Said Farschtschi; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	16.01.2026
Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum; Sana Kliniken Duisburg	20.01.2026
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	23.01.2026

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
SpringWorks Therapeutics						
Frau Dr. Uhl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Saber	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Frau Dr. Osowski	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Sayadian	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Alexion Pharma Germany GmbH						
Frau Emmermann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Prager	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
PD Dr. Said Farschtschi; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf						
Herr PD Dr. Farschtschi	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum; Sana Kliniken Duisburg						
Herr Prof. Dr. Rosenbaum	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller						
Herr Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme SpringWorks Therapeutics

Datum	23.01.2026
Stellungnahme zu	Mirdametinib (Ezmekly®)
Stellungnahme von	<i>SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 2. Januar 2026 wurde zu dem Wirkstoff Mirdametinib (Ezmekly®) die Nutzenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) (Vorgangsnummer: 2025-10-01-D-1246) und die Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zur Anzahl der Patienten sowie den Kosten der Therapie veröffentlicht (IQWiG-Bericht – Nr. 2156, Projekt: G25-28).</p> <p>Mirdametinib ist indiziert zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren [1]. Die Nutzenbewertung beruht auf der pivotalen, einarmigen, unverblindeten, multizentrischen Phase-2b-Studie ReNeu (MEK-NF-201). Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Mirdametinib. Trotz des einarmigen Studiendesigns liefert die Studie robuste und klinisch relevante Evidenz in einer seltenen Erkrankung mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf. Die Evidenz zu Mirdametinib zeigt konsistente und klinisch bedeutsame und belastbare Effekte im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Bei mit NF1 assoziierten PN handelt es sich um eine häufige und oft schmerzhaft Manifestation der seltenen, genetisch bedingten NF1, die durch diffuses, plexiformes Wachstum gekennzeichnet ist. Aufgrund des unkontrollierten Wachstums mit einer häufigen Infiltration in das umliegende Gewebe, können PN je nach Lokalisation neurologische</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Funktionsstörungen, Bewegungseinschränkungen und starke Schmerzen auslösen sowie Organe und lebenswichtige Funktionen komprimieren [2]. Die Kombination aus chronischen Schmerzen, funktionellen Einschränkungen und psychosozialen Stress führt zu einer hohen Krankheitslast. Neben chronischen Schmerzen und funktionellen Einschränkungen besteht für die meisten Patienten mit NF1-assoziierten PN eine erhebliche psychosoziale Belastung durch die Stigmatisierung bei äußerlich sichtbaren PN vor allem im Kopf- und Halsbereich [3-5].</p> <p>Die Tumoren können bereits mit der Geburt vorhanden sein. Das schnellste Wachstum wird typischerweise bei jüngeren Kindern beobachtet [6]. Obwohl die Wachstumsgeschwindigkeit der PN oft altersabhängig ist und mit steigendem Alter eher abnimmt, gibt es nach Aussage der klinischen Experten sowie der EMA keine Spontanremission der PN. Stattdessen betonen die Kliniker, dass sich die funktionellen Einschränkungen und Schmerzen durch die Tumorprogression verschlimmern. Im Erwachsenenalter treten daher bei einer großen Anzahl der Patienten chronische Beschwerden als direkte Folge des Tumorwachstums etwa durch Organkompression und Beschädigung der Nervenbahnen auf, die im Kindesalter noch nicht in gleicher Weise ausgeprägt sind. Dies sind beispielsweise chronisch-neuropathische Schmerzen oder neurologische Einschränkungen [7; 8]. Umso wichtiger ist es bereits für jüngere Kinder ab 2 Jahren eine wirksame Therapie zur Verfügung zu stellen, um spätere Folgekomplikationen möglichst gering zu halten.</p>	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für erwachsene Patienten und Kinder zwischen 2 und 3 Jahren stand vor der Zulassung von Mirdametinib keine systemische Therapie zur Verfügung. Für Kinder und Jugendliche ab 3 Jahren steht nun mit Mirdametinib neben Selumetinib (Koselugo®) eine weitere systemische Therapieoption für symptomatische, inoperable NF1-assoziierte PN zur Verfügung [9]. Die Behandlung von NF1-assoziierten PN umfasste bisher im Rahmen der Best Supportive Care regelmäßige Verlaufskontrollen, multimodale Schmerztherapie, Physiotherapie und je nach klinischem Szenario die chirurgische Intervention (Teilresektion) vor allem zur Linderung der Symptome [10].</p> <p>Das Therapieziel besteht in der vorliegenden Indikation in der Reduktion des Tumorzvolumens, Reduktion der Schmerzintensität und Schmerzbelastung sowie der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten aller Altersgruppen [10]. Die vorgelegte Evidenz zeigt für alle Altersgruppen konsistent, dass Mirdametinib diese Therapieziele wirksam adressiert. Unter Mirdametinib wurde zu allen Beobachtungszeitpunkten eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren Tumorzvolumens beobachtet. Zum Ende der Hauptbehandlungsphase zu Zyklus 24 betrug die mittlere Verringerung des Tumorzvolumens 35,3 % gegenüber Baseline (LS Mean [95%-KI]: -32,46 [-38,95; -25,96], <math>p &lt; 0,0001</math>). Die separate Analyse der Veränderung des Tumorzvolumens bei Patienten mit Entstellungen zeigte Effekte in der gleichen Größenordnung: Hier betrug zum Ende der Hauptbehandlungsphase zu Zyklus 24 die mittlere Verringerung des Tumorzvolumens 34,5 % gegenüber Baseline (LS Mean [95%-KI]: -28,89</p>	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>[-38,04; -19,74], <math>p &lt; 0,0001</math>). Diese Effekte setzten sich in der Langzeitbehandlungsphase (LTFU) kontinuierlich fort.</p> <p>Insgesamt wurde unter der Behandlung mit Mirdametinib bei 80,7 % der Patienten eine Verbesserung im Endpunkt Veränderung des Tumolvolumens beobachtet. Es zeigte sich bei 72 von 114 Patienten (63,2 %) eine Verringerung des Tumolvolumens um <math>\geq 20</math> %. Gemäß den international anerkannten REiNS-Kriterien stellt eine Verringerung des Tumolvolumens um <math>\geq 20</math> % eine klinisch relevante Veränderung dar [11]. Es besteht medizinischer Konsens, dass der gewählte Cut-off von 20 % als robust, valide und klinisch sinnvoll anzusehen ist und eine zuverlässige Messung eines relevanten Behandlungseffekts ermöglicht. Eine Reduktion in dieser Größenordnung wird als hoch patientenrelevant eingestuft. Eine Verringerung des Tumolvolumens um 40 % oder mehr erreichten 51,8 % der behandelten Patienten, eine Verringerung um 60 % oder mehr erreichten 25,4 % der Studienteilnehmer und eine Verringerung des Tumolvolumens von 80 % oder mehr wurde bei 7,0 % der Patienten beobachtet, was die klinische Relevanz der beobachteten Tumolvolumenreduktionen unterstreicht.</p> <p>Zur weiteren Verdeutlichung der Relevanz für die Patienten verweist SpringWorks Therapeutics Ireland Limited (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung SpringWorks Therapeutics benannt) auf die festgestellte absolute Veränderung der Tumorumfänge. Das mittlere Tumorumfang betrug 354,2 ml zu Baseline. Zu Zyklus 24 (Ende der Hauptbehandlungsphase) waren es im Mittel 93,4 ml weniger (LS Mean [95%-KI]: -92,86 [-112,01; -73,72], <math>p &lt; 0,0001</math>). Das entspricht einer</p>	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>effektiven Verringerung von ca. 35 % innerhalb von knapp 2 Jahren. Zu Zyklus 48 (Langzeitbehandlungsphase) waren es im Mittel 195,6 ml weniger (LS Mean [95%-KI]: -137,03 [-199,47; -74,58], <math>p &lt; 0,0001</math>). Das entspricht einer Verringerung von über 50 % innerhalb von 4 Jahren. Für Patienten mit Tumoren in sichtbaren Körperregionen, die nicht mit Bekleidung bedeckt werden können – also beispielsweise im Gesicht oder am Hals – wurde die Veränderung des Tumolvolumens im Rahmen der Studie separat ausgewertet, da diese Symptomatik für die Patienten von besonderer Bedeutung ist. Hier wurde eine Volumenreduktion von ähnlichem Ausmaß beobachtet. Hier reduzierte sich das mittlere Tumolvolumen von 397,2 ml zu Baseline im Mittel um 106,7 ml zu Zyklus 24 (LS Mean [95%-KI]: -107,76 [-136,57; -78,95], <math>p &lt; 0,0001</math>). Zu Zyklus 48 reduzierte sich das mittlere Tumolvolumen von 397,2 ml zu Baseline im Mittel um 192,6 ml (LS Mean [95%-KI]: -138,27 [-187,22; -89,33], <math>p &lt; 0,0001</math>).</p> <p>Dass eine Reduktion des Tumolvolumens in der vorliegenden Indikation keine reinen Messwerte ist, sondern von direkter Relevanz für die Patienten, belegen auch die eindrucksvollen Beispiele aus der klinischen Praxis, die von Experten in vergangenen Verfahren mit dieser Indikation vorgebracht wurden. So konnten beispielsweise bei einer Patientin aufgrund der Volumenreduktion des Tumors am Hals die künstliche Beatmung und künstliche Ernährung beendet werden [7].</p> <p>Eine höhere Tumorlast wird mit einem erhöhten Risiko zur malignen Entartung assoziiert. Eine Reduktion des Tumolvolumens durch die Behandlung könnte daher potenziell dazu beitragen, das Risiko für die</p>	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entwicklung eines MPNST (Maligner Peripherer Nervenscheidentumor) zu senken [12; 13]. Diese deutliche Reduktion des Tumolvolumens unter der Behandlung mit Mirdametinib stellt somit einen erheblichen Fortschritt für die Behandlung der betroffenen Patienten im Indikationsgebiet dar. Die Ergebnisse der vorgelegten Studie ReNeu sind über alle Altersgruppen hinweg konsistent. Die Auswertungen des neueren, von der EMA angeforderten Datenschnitts vom 12. Juni 2024 bestätigen dabei die Ergebnisse des primären Datenschnitts vom 20. September 2023. Die gezeigte Tumorreduktion geht einher mit einer klinisch bedeutsamen Besserung zentraler Symptomdomänen der Erkrankung. Insbesondere konnte mit Mirdametinib zu allen Beobachtungszeitpunkten eine statistisch signifikante Verringerung sowohl der Schmerzintensität als auch der Auswirkungen von Schmerzen auf relevante Aspekte des täglichen Lebens erreicht werden. Insgesamt wiesen 40,0 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der Schmerzintensität (NRS-11) sowie 31,4 % eine klinisch relevante Verbesserung im Endpunkt Symptomansprechen Schmerz (PII) auf. Weiterhin wurde eine Verbesserung der motorischen Funktionen gezeigt. So wurde beispielsweise für die Funktionskala Mobilität (PROMIS) insgesamt eine klinisch relevante Verbesserung bei 42,9 % (selbstberichtet) bzw. 40,0 % (proxyberichtet) der pädiatrischen Patienten beobachtet. Diese Effekte gehen mit einer Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern und Jugendlichen einher und bleiben auch in der Langzeitbehandlung über mehrere Jahre erhalten. Mirdametinib zeigt weiterhin eine anhaltende Behandlungseffektivität,</p>	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit zusätzlichen bestätigten Ansprechen in der Langzeitbehandlung, dauerhaft verbleibenden Ansprechen und einem höheren Anteil an Respondern, die ein bestätigtes Ansprechen über <math>\geq 12</math> Monate aufrechterhalten [8]. Diese anhaltenden Effekte im Ansprechen und den patientenberichteten Endpunkten sind besonders relevant in dieser chronischen Erkrankung. Schon kleine Verbesserungen, die lange anhalten, sind eine relevante Entlastung für die Patienten.</p> <p>Das Sicherheitsprofil von Mirdametinib entspricht dem bekannten Sicherheitsprofil der MEK-Inhibitoren und wird sowohl von Erwachsenen als auch von Kindern gut vertragen. Die Sicherheitsdaten werden über das Ende der Hauptbehandlungsphase hinaus in der lang angelegten und noch laufenden LTFU-Phase der Studie ReNeu erhoben. Die bisherigen Ergebnisse bestätigen das günstige Sicherheitsprofil. Die berichteten unerwünschten Ereignisse stehen im Einklang mit der Fachinformation und konnten im Rahmen der Behandlung in der Regel gut kontrolliert werden [1; 14]. Im Zulassungsverfahren wurden die in der Studie beobachteten unerwünschten Ereignisse von der EMA als akzeptabel und durch Dosisanpassungen oder Therapieunterbrechungen gut beherrschbar eingeschätzt. Die EMA bestätigt außerdem, dass die aufgetretenen Ereignisse nur leicht oder moderat ausgeprägt waren und weist auf die niedrigen Abbruchraten von 7 % in der pädiatrischen Kohorte und 20 % bei den Erwachsenen hin [8]. Die von der EMA identifizierten Sicherheitsrisiken Erkrankungen des Auges und verringerte Ejektionsfraktion waren im Rahmen der Studie als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) präspezifiziert. Eine asymptomatisch verringerte Ejektionsfraktion</p>	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde bei 24 (21,1 %) Patienten beobachtet, Augenerkrankungen bei insgesamt 31 (27,2 %) Patienten, diese waren jedoch überwiegend leicht ausgeprägt. Nur bei jeweils einem Patienten (0,9 %) trat ein Netzhautvenenverschluss bzw. eine asymptomatisch verringerte Ejektionsfraktion auf (UESI CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>). Letztere löste sich ohne Dosisanpassungen oder Unterbrechungen auf. Weitere Langzeitsicherheitsdaten werden im Rahmen einer <i>Post-Authorisation Safety Study</i> (PASS) erhoben.</p> <p>Von den 114 in die Studie eingeschlossenen Patienten (56 Kinder und Jugendliche; 58 Erwachsene) erfüllten nach Abschluss der Behandlungsphase insgesamt 68 Personen (37 Kinder und Jugendliche; 31 Erwachsene) die Einschlusskriterien für die LTFU-Phase. Mit ca. 85 % entschloss sich die überwiegende Mehrheit dieser Patienten dazu, die Behandlung weiterzuführen (32 Kinder und Jugendliche; 26 Erwachsene). Dies verdeutlicht die hohe Patientenzufriedenheit mit den Behandlungsergebnissen bei einem zugleich gut tolerierbaren Nebenwirkungsprofil.</p> <p>Mit Mirdametinib steht für Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN eine zielgerichtete, hochwirksame und zugleich gut verträgliche Therapieoption zu Verfügung. Für erwachsene Patienten und Kinder zwischen 2 und 3 Jahren stellt Mirdametinib die erste zugelassene Therapie dar, bietet eine bedarfsgerechte Formulierung und adressiert damit den erheblichen therapeutischen Bedarf in der Behandlung der Erwachsenen und Kinder, die bisher unzureichend behandelt wurden.</p>	

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachfolgend nimmt SpringWorks Therapeutics zu folgenden spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Die Veränderung des Tumolvolumens ist ein patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet</li><li>2. Die Auswahlkriterien der Zielläsion sind sinnvoll und relevant für die Nutzenbewertung</li><li>3. Patientenrelevante Endpunkte: 6MWT und Muskelkraft</li><li>4. Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation</li><li>5. Angaben zur Anzahl der gescreenten Patienten</li><li>6. Zyklus 13 und Datenschnitt September 2023 gemäß FDA-Anforderungen</li><li>7. Der SAP wurde vor der Sperrung der Datenbank finalisiert</li></ol> <p>Unter Berücksichtigung der mit dem Dossier zur Nutzenbewertung vorgelegten und mit der im Rahmen der Stellungnahme ergänzten Informationen sieht SpringWorks Therapeutics weiterhin einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Mirdametinib.</p>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzen bewertung G-BA S. 17, Z. 30 – 31; S. 18, Z. 36 – 43; S. 19, Z. 21 – 23	<p><b>1. Die Veränderung des Tumorumfangs ist ein patientenrelevanter Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet</b></p> <p><i>„Der Endpunkt ‚Veränderung des Tumorumfangs‘ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht unmittelbarer Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“</i></p> <p><i>„Die Erhebung des Endpunkts ‚Veränderung des Tumorumfangs‘ operationalisiert mittels bildgebender Verfahren wird nicht als unmittelbar patientenrelevant angesehen. Der pU hat keine Nachweise vorgelegt, die die Validität als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität begründen. [...] Die Erhebung erfolgt jedoch nicht im Zusammenhang mit einer für die Betroffenen spürbaren Symptomatik.“</i></p> <p><i>„Für die Post-hoc-Responderanalysen (Reduktion des Tumorumfangs um <math>\geq 20, 40, 60</math> und <math>80\%</math> gegenüber Baseline) wurden mit dem Dossier keine Validierungsstudien eingereicht. Die Eignung der Cut-off-Werte kann daher nicht beurteilt werden.“</i></p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise“ S. 4 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirdametinib wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u></p> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mirdametinib:</b></p> <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Begründung:</p> <p>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,</p>

<p>Anmerkung:</p> <p>Die Veränderung des Tumorwachstums stellt in der vorliegenden Indikation der inoperablen, symptomatischen NF1-assoziierten PN einen zentralen patientenrelevanten Endpunkt dar. Dies ergibt sich aus der direkten Verbindung zwischen dem Tumolvolumen und der Morbidität, sowie der Lebensqualität der betroffenen Patienten. Die Symptomatik, die durch die Tumore entsteht, ist vielfältig und reicht von belastenden Schmerzen und Entstellungen über Funktionseinschränkungen bis zu schwerwiegende teilweise irreparable Schäden wie Amputationen oder Querschnittslähmungen. Nur eine Tumolvolumenreduktion kann die Symptomatik der Tumore tatsächlich behandeln.</p> <p>PN sind durch ein unkontrolliertes, diffuses Wachstum gekennzeichnet, das häufig in das umliegende Gewebe infiltriert und eine erhebliche Größe erreichen kann [2]. Dies führt zu schweren neurologischen Funktionsstörungen, Bewegungseinschränkungen, chronischen Schmerzen und sichtbaren Deformationen. Besonders PN im Kopf- und Halsbereich beeinflussen die äußere Erscheinung massiv und führen zu psychosozialen Stress sowie Stigmatisierung. Diese Faktoren tragen zu einer hohen Krankheitslast und einer stark eingeschränkten Lebensqualität bei [3-5].</p> <p>Die Tumoren können bereits bei der Geburt vorhanden sein und wachsen im Laufe des Lebens weiter, wobei das schnellste Wachstum typischerweise bei jüngeren Kindern beobachtet wird [6]. In der mündlichen Anhörung zu Selumetinib betonten die klinischen Experten im Anwendungsgebiet, dass es bei PN keine spontane Remission gibt und vor allem im Erwachsenenalter häufig chronische Beschwerden als direkte Folgen des Tumorwachstums auftreten [7]. Auch die EMA stellt im Rahmen des Zulassungsverfahrens fest, dass</p>	<p>multizentrische, offene, einarmige Phase-IIb-Studie. Sie wird seit September 2019 an 50 Zentren in den USA durchgeführt.</p> <p>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).</p> <p>Die Hauptbehandlungsphase erstreckt sich über 24 Behandlungszyklen (96 Wochen), jeder Behandlungszyklus beinhaltet 3 Wochen Behandlung mit Mirdametinib gefolgt von einer Woche Behandlungspause.</p> <p>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.</p> <p>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 Ansprechrage (ORR). Zudem wurden Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>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</p>
--	--

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bei NF1-assoziierten PN unbehandelt höchstens eine Stabilisierung des Tumors beobachtet und daher die Tumorreduktion prinzipiell auf die Wirkung von Mirdametinib zurückgeführt werden kann [8]. Da gemäß den REINS-Kriterien spontane Regressionen von NF-Tumoren nicht zu erwarten sind, kann das bildgebend gemessene Tumoransprechen unabhängig von einer Placebo-Kontrolle und ohne vorausgegangene Progression bewertet werden [15].</p> <p>Aus den genannten Gründen hat der G-BA in der Vergangenheit in der vorliegenden Indikation die Veränderung des Tumolvolumens als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt. In seinem Beschluss zu Selumetinib stellte der G-BA fest:</p> <p><i>„Der Endpunkt ‚Veränderung des Tumolvolumens‘ 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 Tumorgröße relevant reduziert wird.“ [16]</i></p>	<p>Datenschnitts am 12.06.2024 vor. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wurde der Datenschnitt vom 12.06.2024 herangezogen.</p> <p>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.</p> <p><u>Zu den Ergebnissen der Studie ReNeu:</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Beratungsverfahren zu Mirdametinib im Mai 2025 bekräftigte der G-BA erneut, dass eine Reduktion des Tumorumens trotz der Erhebung mittels bildgebender Verfahren in der vorliegenden Indikation als patientenrelevantes Ereignis erachtet wird:</p> <p><i>„Dennoch wird eine Reduktion des Tumorumens in der vorliegenden Indikation als patientenrelevantes Ereignis erachtet. Aufgrund der teilweise äußeren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren können, aber auch durch Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumore, wird eine Reduktion des Tumorumens als patientenrelevantes Ereignis erachtet.“</i> [17]</p> <p>Es ist daher nicht sachgerecht, dass in der aktuellen Nutzenbewertung zu Mirdametinib die Patientenrelevanz dieses Endpunktes nicht mehr anerkannt wird. Die in der Studie ReNeu gezeigte Verringerung des Tumorumens unter der Behandlung mit Mirdametinib stellt nach wie vor einen zentralen patientenrelevanten Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, da sie direkt mit der Morbidität und Lebensqualität der Patienten zusammenhängt. Unter Mirdametinib wurde zu allen Beobachtungszeitpunkten eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren Tumorumens beobachtet. Das mittlere</p>	<p>Zunahme des Volumens der Zielläsion gemäß REiNS-Kriterien, gemessen mittels volumetrischer MRT-Aufnahmen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Veränderung des Tumorumens</i></p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tumorvolumen betrug 354,2 ml zu Baseline. Zu Zyklus 24 (Ende der Hauptbehandlungsphase) waren es im Mittel 93,4 ml weniger (LS Mean [95%-KI]: -92,86 [-112,01; -73,72], <math>p &lt; 0,0001</math>). Das entspricht einer Verringerung von ca. 35 % innerhalb von knapp 2 Jahren. Zu Zyklus 48 (Langzeitbehandlungsphase) waren es im Mittel 195,6 ml weniger (LS Mean [95%-KI]: -137,03 [-199,47; -74,58], <math>p &lt; 0,0001</math>). Das entspricht einer Verringerung von über 50 % innerhalb von 4 Jahren. Für Patienten mit Tumoren in sichtbaren Körperregionen, die nicht mit Bekleidung bedeckt werden können – also beispielsweise im Gesicht oder am Hals – wurde die Veränderung des Tumorvolumens im Rahmen der Studie separat ausgewertet, da diese deutlich sichtbare und entstellende Symptomatik für die Patienten von besonderer Bedeutung ist. Dabei zeigte sich eine Volumenreduktion in vergleichbarem Ausmaß, begleitet von einer ausgeprägten Reduktion der sichtbaren Entstellung.</p> <p>Die gezeigte Tumorreduktion geht einher mit einer klinisch bedeutsamen Besserung zentraler Symptomdomänen der Erkrankung. Insbesondere konnte mit Mirdametininib zu allen Beobachtungszeitpunkten eine statistisch signifikante Verringerung sowohl der Schmerzintensität als auch der Auswirkungen von Schmerzen auf relevante Aspekte des täglichen Lebens erreicht</p>	<p>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.</p> <p>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 Tumorgröße relevant reduziert wird.</p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden. Weitere Verbesserungen konnten für die motorische Funktion, die Lebensqualität und den allgemeinen Gesundheitszustand gezeigt werden. Da es bei NF1 zu keiner Spontanremission des Tumorwachstums kommt, sind die Effekte eindeutig auf die Behandlung mit Mirdametinib zurückzuführen. So bestätigt es auch die EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens [8].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „Veränderung des Tumolvolumens“ ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein patientenrelevanter Endpunkt und wird vollständig für die Nutzenbewertung herangezogen. Damit zusammenhängend werden die Endpunkte „DOR“, „DCR“ und „TTR“, die sich auf die Veränderung des Tumolvolumens beziehen, ebenfalls für die Bewertung herangezogen.</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurde, bleibt es unklar, ob diese verfrühten Messungen in die Analyse des Endpunkts einfließen.</p> <p>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.</p> <p>Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Mirdametinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Mirdametinib im Endpunkt Veränderung des Tumorumfanges festgestellt wird.</p> <p><i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mehr definiert. Das Ansprechen wurde als bestätigt angesehen, wenn es innerhalb von 2 bis 6 Monaten erneut beobachtet wird.</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes objektive Ansprechrates erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>In der vorliegenden Operationalisierung wird die objektive Ansprechrates als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da bereits die Veränderung des Tumorumfanges als Endpunkt berücksichtigt wurde. Die objektive Ansprechrates wurde als primärer Endpunkt in der Studie ReNeu erhoben und wird daher ergänzend dargestellt.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>des einarmigen Studiendesigns ist keine vergleichende Bewertung möglich.</p> <p>Für den Endpunkt Mortalität wurden lediglich Todesfälle erfasst, für die ein Zusammenhang mit einem vorausgegangenem UE gesehen wurde. Die Daten sind daher nicht bewertbar.</p> <p>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.</p> <p>In der Studie wurde zudem bei einer Teilpopulation der Endpunkt 6-Minuten-Gehtest zur Untersuchung der körperlichen Funktion bzw.</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Erhebung dieser Endpunkte wird grundsätzlich befürwortet und könnte die relevante Beurteilung ermöglichen, wie sich Effekte auf das Tumolvolumen, auf körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Mirdametinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Da kein Vergleich mit</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wird für Mirdametininib insgesamt eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen aufgrund einer relevanten Reduktion des Tumolvolumens 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 Mirdametininib 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.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>Die Nutzenbewertung basiert auf den Daten der einarmigen pivotalen Studie ReNeu. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist eine vergleichende Bewertung nicht möglich. Der Vorteil von Mirdametininib in der relevanten Reduktion des Tumolvolumens wird im Vergleich zu Baseline festgestellt.</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Vor diesem Hintergrund wird die Aussagekraft der Nachweise in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.
Nutzen bewert ung G-BA S. 18, Z. 27 – 29; S. 18; Z. 43 – 46; S. 19; Z. 17 – 20	<p><b>2. Die Auswahlkriterien der Zielläsion sind sinnvoll und relevant für die Nutzenbewertung</b></p> <p><i>„Es sollte das klinisch relevanteste inoperable PN als Zielläsion definiert werden, jedoch sind für die Auswahl des klinisch relevantesten PN keine genauen Kriterien genannt.“</i></p> <p><i>„Zudem werden nicht alle (klinisch relevanten) PN in der Betrachtung berücksichtigt und zu den Auswahlkriterien der Zielläsion konnten keine Angaben identifiziert werden. Aus diesen Gründen wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p><i>„Es wird die klinisch relevanteste Zielläsion zur Auswertung des Endpunkts herangezogen. Weitere bei den Patientinnen und Patienten vorliegende PN, die ebenfalls klinisch relevant sind, jedoch nicht als Zielläsion definiert wurden und mit einer spürbaren Symptomatik einhergehen können oder nicht volumetrisch messbare PN, bleiben unberücksichtigt.“</i></p> <p>Die Aussage, dass zu den Auswahlkriterien der Zielläsion keine Angaben identifiziert werden konnten, ist nicht nachvollziehbar. Die</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise“ S. 4 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirdametinib wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u></p> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mirdametinib:</b></p> <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hat der pharmazeutische Unternehmer die pivotale Studie ReNeu (MEK-NS-</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kriterien zur klinischen Relevanz, die Auswahlkriterien der Zielläsionen sowie die Anforderungen an die bildgebenden Verfahren wurden in den Studienunterlagen genau beschrieben und werden nachfolgend zusammenfassend dargestellt:</p> <p>Klinische Relevanz (Morbidity durch PN):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kopf- und Halsläsionen mit Beeinträchtigung der Atemwege oder großer Gefäße</li> <li>• Läsionen des Brachial- oder Lumbalplexus mit Nervenschäden und Funktionsverlust</li> <li>• Läsionen mit ausgeprägter Deformität oder Entstellung (z. B. im Kopf-/Halsbereich oder an nicht durch Kleidung bedeckbaren Körperstellen)</li> <li>• Läsionen der Extremitäten mit Hypertrophie oder Funktionsverlust</li> <li>• Schmerzhaftes Läsionen</li> </ul> <p>Auswahlkriterien Zielläsion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vom Prüfarzt als klinisch relevantestes PN eingeschätzt</li> <li>• Inoperabel, d. h. vollständige Resektion nur mit erheblichem Morbiditätsrisiko (z. B. Nähe zu vitalen Strukturen, Invasivität, hohe Vaskularität) oder OP abgelehnt</li> <li>• Geeignet für MRT-basierte Volumetrie</li> </ul>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>Die Hauptbehandlungsphase erstreckt sich über 24 Behandlungszyklen (96 Wochen), jeder Behandlungszyklus beinhaltet 3 Wochen Behandlung mit Mirdametinib gefolgt von einer Woche Behandlungspause.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bildgebende Anforderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Darstellung auf <math>\geq 3</math> aufeinanderfolgenden MRT-Schnitten</li> <li>• Vollständige Abbildung des PN im Sichtfeld</li> <li>• Zentrale radiologische Begutachtung gemäß REiNS-Kriterien</li> <li>• Ausgangsvolumen <math>\geq 5</math> ml vor erster Studienmedikation</li> <li>• Klassifikation als typisches, noduläres oder solitär noduläres PN</li> </ul> <p>Die Auswahlkriterien der klinisch relevantesten Zielläsion sind klar und stringent definiert, da sie gezielt auf Läsionen mit erheblicher krankheitsbedingter Morbidität fokussieren, etwa durch Funktionsverlust, Gefährdung vitaler Strukturen oder ausgeprägte Entstellung. Durch die ärztliche Einschätzung der klinischen Relevanz wird sichergestellt, dass die gewählte Zielläsion für die individuelle Patientensituation medizinisch bedeutsam ist. Die Einschränkung auf inoperable Läsionen mit hohem Morbiditätsrisiko unterstreicht zusätzlich den ungedeckten medizinischen Bedarf und die therapeutische Relevanz. Die klaren bildgebenden Mindestanforderungen gewährleisten eine zuverlässige, reproduzierbare und valide volumetrische Erfassung des Therapieeffekts. Insgesamt stellen die Kriterien eine transparente und methodisch robuste Auswahl der Zielläsion sicher, die klinische</p>	<p>Hauptbehandlungsphase fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium erreicht oder Mirdametinib kommerziell verfügbar ist.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bedeutung und messbare Bildgebung konsequent miteinander verbindet.</p> <p>Die vollständige Abbildung aller PN ist in der Praxis kaum realisierbar und würde für die Patienten eine erhebliche Belastung darstellen. Es ist daher wichtig sich auf die Zielläsion zu konzentrieren. Die Fokussierung auf die klinisch relevanteste Zielläsion gewährleistet eine klare Vergleichbarkeit zwischen den Patienten und ermöglicht eine zuverlässige Langzeitmessung. Auf diese Weise liefert die Studie ReNeu robuste und belastbare Daten.</p> <p>Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet der NF1 in der Regel eine spezifische Tumoraläsion maßgeblich für die Hauptsymptomatik verantwortlich ist. Diese entspricht der klinisch relevantesten Zielläsion in der Studie ReNeu.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Auswahlkriterien des klinisch relevantesten PN sind plausibel beschrieben. Es ist nachvollziehbar, warum die klinisch relevanteste Zielläsion zur Auswertung herangezogen wurde. Der G-BA folgt der</p>	<p><u>Zu den Ergebnissen der Studie ReNeu:</u></p> <p>[...]</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Argumentation des pharmazeutischen Unternehmers und zieht den Endpunkt für die Nutzenbewertung heran.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Veränderung des Tumorvolumens</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Mirdametinib hinsichtlich einer relevanten</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Reduktion des Tumorzvolumens gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Mirdametinib im Endpunkt Veränderung des Tumorzvolumens festgestellt wird.</p> <p><i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i></p> <p>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.</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes objektive Ansprechrate erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>In der vorliegenden Operationalisierung wird die objektive Ansprechrate als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da bereits die Veränderung des Tumorzvolumens als Endpunkt berücksichtigt wurde. Die objektive Ansprechrate wurde als primärer Endpunkt in der Studie ReNeu erhoben und wird daher ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Mortalität wurden lediglich Todesfälle erfasst, für die ein Zusammenhang mit einem vorausgegangenem UE gesehen wurde. Die Daten sind daher nicht bewertbar.</p> <p>Für den Endpunkt „Veränderung des Tumolvolumens“ zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn eine relevante Reduktion des Tumolvolumens. 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 Tumolvolumens</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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 Tumorumfanges im Vergleich zu Baseline feststellen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Erhebung dieser Endpunkte wird grundsätzlich befürwortet und könnte die relevante Beurteilung ermöglichen, wie sich Effekte auf das Tumorzellvolumen, auf körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Mirdametinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wird für Mirdametinib insgesamt eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen aufgrund einer relevanten Reduktion des Tumorzellvolumens 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</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>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 Tumolvolumens wird im Vergleich zu Baseline festgestellt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird die Aussagekraft der Nachweise in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>
Nut- zenbe- wer- tung G-BA  S. 23, Z. 8 – 16	<p><b>3. Patientenrelevante Endpunkte: 6MWT und Muskelkraft</b></p> <p><i>„Die Testdurchführung innerhalb der Studie wird nicht beschrieben. Es ist unklar, welche Methoden genutzt wurden, um die Muskelkraft für die Bewertung mittels MRC-Skala zu testen. In Bezug auf die Nutzung mittels Dynamometer wird ebenfalls der Ablauf der Erhebung nicht ausreichend beschrieben, bspw. ob Patientinnen und Patienten vor der Testung der Umgang mit dem Gerät gezeigt wurde, ob es Testdurchläufe gab, wie viele Messdurchläufe insgesamt absolviert wurden und ob bei mehreren Messungen diese dann</i></p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise“ S. 4 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirdametinib wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u></p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24, Z. 28 – 31	<p><i>gemittelt wurden. Durch das Nichtvorliegen umfassenderer Informationen ist die Standardisierung der Erhebung sowohl mittels MRC-Skala als auch mittels Dynamometer unklar.“</i></p> <p><i>„Zur Durchführung des 6MWT und der Einhaltung der Richtlinie der ATS finden sich in den vorliegenden Studienunterlagen keine Angaben. Eine abschließende Beurteilung zur standardisierten Durchführung des Tests sowie zur Validität der Testergebnisse ist nicht möglich.“</i></p> <p>Mit der Stellungnahme werden ergänzende Informationen zur standardisierten Durchführung nachgereicht. Die wesentlichen Aspekte werden nachfolgend zusammengefasst; für weiterführende Details wird auf den <i>Functional Assessments</i>-Bericht der Studie ReNeu verwiesen [18]. Die Durchführung der funktionellen Assessments erfolgt durch qualifiziertes Fachpersonal aus der Rehabilitationsmedizin, Psychiatrie oder Physiotherapie. Zur Minimierung der interindividuellen Variabilität wird angestrebt, dass die Assessments bei allen Visiten von derselben untersuchenden Person durchgeführt werden.</p>	<p><b>Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mirdametinib:</b></p> <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Begründung:</p> <p>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.</p> <p>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).</p>

<p><b>Muskelkraft</b></p> <p><b>MRC-Skala</b></p> <p><i>Manueller Muskeltest (MMT) - Durchführung des MMT:</i></p> <p>Der MMT wird durchgeführt, indem der Teilnehmer aufgefordert wird, die Bewegung gegen die Schwerkraft auszuführen. Bei erfolgreicher Durchführung wird Widerstand angewendet und die Muskelkraft entsprechend bewertet. Falls der Teilnehmer die Bewegung nicht vollständig ausführen kann, wird der Test wiederholt, und alternative Positionen werden genutzt, um die Schwerkraft zu eliminieren.</p> <p><b>Dynamometer (MicroFET2)</b></p> <p><i>Einweisung der Patienten:</i></p> <p>Vor Beginn des Tests erhalten die Teilnehmer standardisierte Anweisungen, die den Ablauf des Tests und die Zielsetzung klar beschreiben. Dann werden die Bewegungen demonstriert. Während der Testdurchführung werden genaue Anweisungen dem Patienten erteilt.</p> <p><i>Testdurchläufe:</i></p> <p>Drei gültige Durchläufe („valid“ trials) werden durchgeführt, wobei der beste Wert in das elektronische Datenerfassungssystem (EDC) eingetragen wird. Es wird eine Pause von 15 Sekunden zwischen den Durchläufen eingelegt, und das Gerät wird nach jedem Durchlauf zurückgesetzt.</p> <p>Die Kalibrierung des MicroFET2-Dynamometers wird vierteljährlich überprüft und im Kalibrierungsprotokoll dokumentiert.</p>	<p>Die Hauptbehandlungsphase erstreckt sich über 24 Behandlungszyklen (96 Wochen), jeder Behandlungszyklus beinhaltet 3 Wochen Behandlung mit Mirdametinib gefolgt von einer Woche Behandlungspause.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>
---	--

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>6-Minuten-Gehtest (6MWT)</b></p> <p><i>Vorbereitung des Tests:</i></p> <p>Der Test wird auf einem ausreichend langen und breiten Flur durchgeführt, der für den Gehtest markiert und eingerichtet wird. Die Teilnehmer ruhen sich vor Beginn des Tests 10 Minuten aus, um eine standardisierte Ausgangsbedingung zu gewährleisten. Es wird sichergestellt, dass die Teilnehmer bequeme Kleidung und geeignetes Schuhwerk tragen. Vitalzeichen werden vor dem Test erfasst.</p> <p><i>Anweisungen:</i></p> <p>Vor Beginn des Tests erhalten die Teilnehmer standardisierte Anweisungen, die den Ablauf des Tests und die Zielsetzung klar beschreiben. Beispielsweise wird den Teilnehmern erklärt, dass sie „so weit wie möglich in sechs Minuten gehen sollen“ und dass sie „langsamer werden oder anhalten können, wenn sie müde sind“. Während des Tests werden standardisierte Kommentare wie „You are doing well“ nach einer Minute und „STOP where you are“ nach sechs Minuten gegeben.</p>	<p>Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zugelassen.</p> <p><u>Zu den Ergebnissen der Studie ReNeu:</u></p> <p>[...]</p> <p><i>6-Minuten-Gehtest (6MWT)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Studie ReNeu wurde der 6MWT für eine Subgruppe von 27 Patientinnen und Patienten durchgeführt, deren Ziel-PN zu einer</p>

<p><i>Messung durch dieselbe Person:</i></p> <p>Der klinische Untersucher dokumentiert die Runden und überwacht die Durchführung des Tests. Ein Assistent begleitet den Teilnehmer, um die Sicherheit zu gewährleisten. Dies stellt sicher, dass die Messungen konsistent und unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt werden.</p> <p>Ein Test wird als gültig angesehen, wenn der Teilnehmer ihn wie vorgesehen abschließt oder aufgrund von Erschöpfung abbricht. Ruhepausen im Stehen sind erlaubt, jedoch nicht das Sitzen oder das Berühren der Wand während des Gehens. Ungültige Tests werden dokumentiert, wenn der Teilnehmer wiederholt Anweisungen nicht befolgt oder aus anderen Gründen als Erschöpfung abbricht.</p> <p>Ungültige Tests können wiederholt werden, wobei eine Ruhepause von mindestens 10 Minuten eingehalten wird. Dies trägt zur Sicherstellung der Reliabilität der Testergebnisse bei.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Die im <i>Functional Assessments</i>-Bericht [18] beschriebenen Maßnahmen zur Durchführung des 6MWT und der Muskelkraftmessung enthalten detaillierte Informationen zur Standardisierung und Durchführung der Tests. Die vorliegenden Informationen belegen die hohe Qualität der erhobenen Daten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die nachgereichten Informationen zur Durchführung des 6MWTs und der Muskelkraft belegen die Standardisierung der Erhebung und ermöglichen eine abschließende Beurteilung zur standardisierten Durchführung der Tests sowie zur Validität der Testergebnisse. Die</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Muskelkraft</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>
---	--

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkte 6MWT und Muskelkraft werden für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>	<p>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.</p> <p>[...]</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p> <p>Für den Endpunkt Mortalität wurden lediglich Todesfälle erfasst, für die ein Zusammenhang mit einem vorausgegangenem UE gesehen wurde. Die Daten sind daher nicht bewertbar.</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Subgruppe vor. Insgesamt werden die Daten daher als nicht bewertbar beurteilt und nur ergänzend dargestellt.</p> <p>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.</p> <p>Die Erhebung dieser Endpunkte wird grundsätzlich befürwortet und könnte die relevante Beurteilung ermöglichen, wie sich Effekte auf das Tumolvolumen, auf körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Mirdametinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wird für Mirdametinib insgesamt eine Verbesserung im</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>therapeutischen Nutzen aufgrund einer relevanten Reduktion des Tumolvolumens 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.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>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 Tumolvolumens wird im Vergleich zu Baseline festgestellt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird die Aussagekraft der Nachweise in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier bewertung G25-28 IQWiG  S. 9, Z. 22 – 25	<p><b>4. Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation</b></p> <p><i>„Bei Berücksichtigung der 207 Patientinnen und Patienten mit großen PN ergibt sich ein Anteilswert in Höhe von ca. 19 %. Dementsprechend stellt die vom pU veranschlagte Spanne von 49,75 % bis 57,14 % für große PN eine Überschätzung dar.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>SpringWorks Therapeutics nimmt den Vorschlag des IQWiG zu Schritt 3 der Herleitung der Patientenzahlen zur Kenntnis. Zur Wahrung der Konsistenz mit Schritt 4 der Herleitung der Patienten mit NF1 und symptomatischen PN wurde der Vorschlag des IQWiG umgesetzt. Das IQWiG schlägt auf Basis von Ejerskov <i>et al.</i> 2023 [19] einen Anteilswert von ca. 19 % vor. Daraus ergibt sich eine Anzahl von 515 – 918 Patienten in der GKV [20].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei der Anwendung des Anteilswerts von ca. 19 % für symptomatische PN, die sich auf große PN bezieht, ergibt sich eine Anzahl von 515 – 918 Patienten in der GKV.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“ S. 11:</i></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Dem Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Stellungnahmeverfahren zugrunde gelegt. Unsicherheiten bestehen insbesondere aus den folgenden Gründen:</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>verhält wie bei Fällen mit vorliegenden Informationen zu Symptomen.</p> <p>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.</p>
<p>Nutzenbe- wertung G-BA S. 46, Z. 13 – 18</p>	<p><b>5. Angaben zur Anzahl der gescreenten Patienten</b></p> <p><i>„Die Anzahl an insgesamt gescreenten Patientinnen und Patienten kann den Studienunterlagen nicht entnommen werden. Gemäß Studienbericht wurden über alle Protokoll-Versionen hinweg 187 Personen eingeschlossen, jedoch umfasst die finale Studienpopulation nur 114 Personen. Eine Begründung für diese Diskrepanz (bspw. nachträglicher Ausschluss aufgrund des Nicht-Erfüllens der Einschlusskriterien) kann den Studienunterlagen nicht entnommen werden.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme werden weiterführende Informationen bereitgestellt, die eine konsistente und nachvollziehbare Herleitung der finalen Studienpopulation von</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise“ S. 4 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirdametinib wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u></p> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mirdametinib:</b></p> <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>114 Personen ermöglichen. Hierbei handelt es sich um die Dispositionstabelle der Studie ReNeu, die den Übergang von allen gescreenten Teilnehmenden zur finalen Studienpopulation verdeutlicht. Der Tabelle 67: Screening Disposition: Screened Participants ist zu entnehmen, dass insgesamt 187 Patienten gescreent wurden. Aus den Angaben zu den Screen Failures ergibt sich, dass 73 von 187 Patienten einen Screen Failure aufwiesen. Der häufigste primäre Grund hierfür war das Nicht-Erfüllen der Ein- bzw. Ausschlusskriterien. Weitere Gründe umfassten Überschreitung des vorgesehenen Zeitfensters (out of window), Entscheidung der Patienten, COVID-19, ärztliche Entscheidung, unzureichende Ressourcen zur Durchführung funktioneller Assessments, sowie Screen Failure, aufgrund fehlender MRT-Bilder [21].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es wurden aussagekräftige Angaben zur Gesamtzahl der gescreenten Patienten sowie zu den Screen Failures vorgelegt. Die berichtete finale Studienpopulation von 114 Personen ist nachvollziehbar.</p>	<p>Begründung:</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Die Hauptbehandlungsphase erstreckt sich über 24 Behandlungszyklen (96 Wochen), jeder Behandlungszyklus beinhaltet 3 Wochen Behandlung mit Mirdametinib gefolgt von einer Woche Behandlungspause.</p> <p>An die Hauptbehandlungsphase schließt sich eine optionale Langzeitbehandlungsphase für diejenigen Teilnehmerinnen und</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) bei Kindern ab 3 Jahren und Jugendlichen zugelassen.  [...]
Nut- zenbe- wer- tung G-BA  S. 31, Z. 14 – 21;  S. 46, Z. 8 – 10	<p><b>6. Zyklus 13 und Datenschnitt September 2023 gemäß FDA-Anforderungen</b></p> <p><i>„Bspw. wurde in Abstimmung mit der U.S. Food and Drug Administration“ (FDA) im SAP ein primärer Auswertungszeitpunkt für die PRO festgelegt, der im Studienprotokoll zuvor nicht definiert war. Der pU wählte hierfür Zyklus 13, da zu diesem Zeitpunkt der Behandlungseffekt nach Einschätzung des pU am besten in den PRO Ergebnissen abgebildet werden könne. Eine inhaltliche oder methodische Begründung für diese Annahme wird jedoch nicht angegeben. Es ist nicht eindeutig ersichtlich, inwiefern die Wahl von Zyklus 13 als primärer Auswertungszeitpunkt möglicherweise unter Kenntnis der Daten stattgefunden haben könnte.“</i></p> <p><i>„Für den in Modul 4 als „primär“ deklarierten Datenschnitt vom 20.09.2023 konnte den Studienunterlagen keine Präspezifikation entnommen werden. Der Anlass für den Datenschnitt ist unklar.“</i></p> <p>Anmerkung:</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise“ S. 4 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirdametinib wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u></p> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mirdametinib:</b></p> <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Begründung:</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In Abstimmung mit der FDA wurde im statistischen Analyseplan (SAP) ein primärer Auswertungszeitpunkt für die PRO definiert (Zyklus 13). Die entsprechende Anforderung der FDA ist im <i>Clinical NDA Reviewer's Guide</i> dokumentiert [22]:</p> <p>FDA Feedback: <i>“To ensure an interpretable and meaningful analysis of PROs/COAs, we have the following comments regarding the submitted SAP. a. We recommend evaluating change from baseline PROs/COAs based on a specific, clinically justifiable timepoint, rather than change from baseline across all time points (although this can be a sensitivity analysis).”</i> [22]</p> <p>Die FDA empfiehlt, Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert der PROs/COA (Clinical Outcome Assessment) zu einem spezifischen, klinisch sinnvoll begründeten Zeitpunkt zu bewerten, anstatt die Veränderungen über alle Zeitpunkte hinweg zu analysieren. Wie angefordert wurden alle in der Studie ReNeu analysierten PROs sowohl anhand der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert als auch anhand des Anteils der Teilnehmenden bewertet, die bis Zyklus 13 eine klinisch relevante Veränderung gegenüber dem Ausgangswert erreichten. Zyklus 13 wurde als Auswertungszeitpunkt gewählt, da zu diesem Zeitpunkt der Behandlungseffekt in den PRO-Scores am besten abgebildet werden</p>	<p>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.</p> <p>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).</p> <p>Die Hauptbehandlungsphase erstreckt sich über 24 Behandlungszyklen (96 Wochen), jeder Behandlungszyklus beinhaltet 3 Wochen Behandlung mit Mirdametinib gefolgt von einer Woche Behandlungspause.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>kann [22]. Es wird erwartet, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten, die ein Ansprechen zeigen, dies bis spätestens Zyklus 13 tun wird, wobei die mediane Zeit bis zum Ansprechen zwischen Zyklus 5 und 9 erwartet wird. Alle damit verbundenen Verbesserungen der Schmerzsymptomatik oder der Lebensqualität sollten daher bei der Visite in Zyklus 13 erfasst werden. Ein späterer Erhebungszeitpunkt würde nur wenige zusätzliche Ansprehereignisse abbilden. Aus dem SAP in Version 1.4 vom 31.01.2023 geht hervor, dass die Auswertung zu Zyklus 13 bereits weit vor dem Database Lock am 06.11.2023 im SAP festgelegt war und damit als präspezifiziert anzusehen ist sowie unabhängig von der Kenntnis der Studiendaten definiert wurde [23; 24].</p> <p>Zudem wird im <i>Clinical NDA Reviewer's Guide</i> deutlich, dass der Datenschnitt vom September 2023 der Erfüllung der FDA-Anforderung diene, eine ausreichend lange Ansprechdauer (Duration of Response, DoR) darzustellen. Die FDA empfiehlt, dass Patienten mit Ansprechen für mindestens 12 Monate ab Beginn des Ansprechens nachbeobachtet werden sollten. Wie mit der FDA vereinbart, ermöglicht der Datenschnitt vom 20.09.2023, dass der überwiegende Teil der Responder (88 % der pädiatrischen Responder und 86 % der erwachsenen Responder) ab Beginn des</p>	<p>Langzeitbehandlungsphase wird das Dosierungsschema der Hauptbehandlungsphase fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium erreicht oder Mirdametinib kommerziell verfügbar ist.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, ein Healthcare Unternehmen von Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ansprechens über einen Zeitraum von mindestens 12 Monaten nachbeobachtet werden konnte [22].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Festlegung von Zyklus 13 als primärem Auswertungszeitpunkt sowie der Anlass für den Datenschnitt September 2023 sind nachvollziehbar begründet. Es wird deutlich, dass beide auf Anforderungen der FDA zurückzuführen sind. Sowohl die Wahl von Zyklus 13 als primärem Auswertungszeitpunkt als auch der Datenschnitt September 2023 erfolgten präspezifiziert und unabhängig von der Kenntnis der Studiendaten.</p>	[...]
Nut- zenbe- wer- tung G-BA  S. 31, Z. 11 – 14	<p><b>7. Der SAP wurde vor der Sperrung der Datenbank finalisiert</b></p> <p><i>„Gemäß „European Public Assessment Report“ (EPAR) wurden im Vergleich zum Protokoll mehrere wichtige Änderungen an den geplanten Analysen im SAP vorgenommen. Der pU stellte klar, dass die Änderungen vor der Sperrung der Datenbank umgesetzt wurden. Eine teilweise datengesteuerte Planung der Analysen ist dennoch nicht auszuschließen.“</i></p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise“ S. 4 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirdametinib wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u></p>

Anmerkung:

Der primäre Datenschnitt für die Studie ReNeu erfolgte am 20. September 2023 mit einem "Database Lock" (Sperrung der Datenbank) am 06. November 2023 [25] und somit nach der Finalisierung des SAP am 03. November 2023 (Tabelle 1). Vom Datum des Datenschnitts bis zum Database Lock wurden die Dateneingabe und die Klärung von Rückfragen für Visiten, die bis zum 20. September 2023 stattfanden, durchgeführt. Vor dem Database Lock am 06. November 2023 fand keine Datenanalyse statt. Dies entspricht der üblichen Vorgehensweise im Rahmen klinischer Studien, wo zunächst ein „Data Cleaning“ erfolgt, um nach Database Lock die Studienanalysen basierend auf validen Dateneinträgen vornehmen zu können. Die Finalisierung des SAP vor dem Database Lock und vor jeglicher Analyse der Daten stellt sicher, dass der genehmigte SAP nicht durch den Zugang zu Daten aus der Studie ReNeu beeinflusst wurde. Zwischen der Finalisierung des SAP und dem Datum des Database Locks gab es keine Änderungen am SAP. Der zeitliche Ablauf der Ereignisse belegt, dass die Finalisierung des SAP unabhängig von den Daten der Studie ReNeu durchgeführt wurde (Tabelle 1).

Tabelle 1: Zeitlicher Ablauf der Ereignisse im Zusammenhang mit der Finalisierung des SAP und der Datenauswertung“[26]

Datum	Event
28.09.2022	Einreichung des Meeting Background Package für das Type-C-Meeting am 16. November 2022 bei der FDA, das einen Entwurf des SAP mit überarbeiteter pädiatrischer Hypothesentestung zur Prüfung durch die FDA enthielt.
16.11.2022	Type C Meeting mit der FDA

### **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

27.02.2023	Entwurf des SAP zum Review und Feedback bei der FDA eingereicht	<p>Langzeitbehandlungsphase wird das Dosierungsschema der Hauptbehandlungsphase fortgeführt, bis ein Abbruchkriterium erreicht oder Mirdametinib kommerziell verfügbar ist.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>[...]</p>
20.09.2023	Data cut-off für primäre Analyse der Studie ReNeu	
03.11.2023	Finalisierung des SAP (v1.0.0) Einreichung des SAP v 1.0.0 der Studie ReNeu beim US Investigational New Drug	
06.11.2023	Database lock der Studie ReNeu	
<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der zeitliche Ablauf der Ereignisse im Zusammenhang mit der Finalisierung des SAP und der Datenauswertung belegt, dass Änderungen des SAP vor der Sperrung der Datenbank und somit vor Durchführung der statistischen Analysen umgesetzt wurden. Eine (teilweise) datengesteuerte Planung der Analysen kann abgeschlossen werden.</p>		

## Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. EPAR - Summary of Product Characteristics.
2. Carroll, S. L. & Ratner, N. 2008. How does the Schwann cell lineage form tumors in NF1? *Glia*, 56, 1590–605.
3. Gutmann, D. H., Ferner, R. E., Listernick, R. H., Korf, B. R., Wolters, P. L. & Johnson, K. J. 2017. Neurofibromatosis type 1. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17004.
4. Hirbe, A. C. & Gutmann, D. H. 2014. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *The Lancet. Neurology*, 13, 834–43.
5. Saleh, M., Dib, A., Beaini, S., Saad, C., Faraj, S., El Joueid, Y., Kotob, Y., Saoudi, L. & Emmanuel, N. 2023. Neurofibromatosis type 1 system-based manifestations and treatments: a review. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 44, 1931–47.
6. Dombi, E., Solomon, J., Gillespie, A. J., Fox, E., Balis, F. M., Patronas, N., Korf, B. R., Babovic-Vuksanovic, D., Packer, R. J., Belasco, J., Goldman, S., Jakacki, R., Kieran, M., Steinberg, S. M. & Widemann, B. C. 2007. NF1 plexiform neurofibroma growth rate by volumetric MRI: relationship to age and body weight. *Neurology*, 68, 643–7.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Selumetinib (D-959), am 6. November 2023.
8. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment report - Ezmekly, International non-proprietary name: mirdametinib, Procedure No. EMEA/H/C/006460/0000, 22 May 2025, EMA/CHMP/86925/2025.
9. AstraZeneca GmbH 2026. Fachinformtion - Koselugo® 10 mg / 25 mg Hartkapseln - Stand der Information: Januar 2026.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2022. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie peripherer Nerventumoren.
11. Gross, A. M., Singh, G., Akshintala, S., Baldwin, A., Dombi, E., Ukwuani, S., Goodwin, A., Liewehr, D. J., Steinberg, S. M. & Widemann, B. C. 2018. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol*, 20, 1643–51.
12. Reilly, K. M., Kim, A., Blakely, J., Ferner, R. E., Gutmann, D. H., Legius, E., Miettinen, M. M., Randall, R. L., Ratner, N., Jumbe, N. L., Bakker, A., Viskochil, D., Widemann, B. C. & Stewart, D. R. 2017. Neurofibromatosis Type 1-Associated MPNST State of the Science: Outlining a Research Agenda for the Future. *J Natl Cancer Inst*, 109.
13. Mautner, V. F., Asuagbor, F. A., Dombi, E., Funsterer, C., Kluwe, L., Wenzel, R., Widemann, B. C. & Friedman, J. M. 2008. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol*, 10, 593–8.

14. Moertel, C. L., Hirbe, A. C., Shuhaiber, H. H., Bielasowicz, K., Sidhu, A., Viskochil, D., Weber, M. D., Lokku, A., Smith, L. M., Foreman, N. K., Hajjar, F. M., McNall-Knapp, R. Y., Weintraub, L., Antony, R., Franson, A. T., Meade, J., Schiff, D., Walbert, T., Ambady, P., Bota, D. A., Campen, C. J., Kaur, G., Klesse, L. J., Maraka, S., Moots, P. L., Nevel, K., Bornhorst, M., Aguilar-Bonilla, A., Chagnon, S., Dalvi, N., Gupta, P., Khatib, Z., Metrock, L. K., Nghiemphu, P. L., Roberts, R. D., Robison, N. J., Sadighi, Z., Stapleton, S., Babovic-Vuksanovic, D. & Gershon, T. R. 2025. ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 43, 716–29.
15. Dombi, E., Ardern-Holmes, S. L., Babovic-Vuksanovic, D., Barker, F. G., Connor, S., Evans, D. G., Fisher, M. J., Goutagny, S., Harris, G. J., Jaramillo, D., Karajannis, M. A., Korf, B. R., Mautner, V., Plotkin, S. R., Poussaint, T. Y., Robertson, K., Shih, C. S., Widemann, B. C. & Collaboration, R. E. I. 2013. Recommendations for imaging tumor response in neurofibromatosis clinical trials. *Neurology*, 81, S33–40.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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). Selumetinib (Neubewertung nach Fristablauf: Neurofibromatose (≥ 3 bis < 18 Jahre, Typ 1)). Vom 21. Dezember 2023.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2025-B-063.
18. SpringWorks Therapeutics Inc. 2022. FUNCTIONAL ASSESSMENTS, A Phase 2b Trial of the MEK 1/2 Inhibitor (MEKi) PD-0325901 in Adult and Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated Inoperable Plexiform Neurofibromas (PNs) that are Causing Significant Morbidity.
19. Ejerskov, C., Farholt, S., Nielsen, F. S. K., Berg, I., Thomasen, S. B., Udipi, A., Ågesen, T., de Fine Licht, S. & Handrup, M. M. 2023. Clinical Characteristics and Management of Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas in Denmark: A Nationwide Study. *Oncology and therapy*, 11, 97–110.
20. SpringWorks Therapeutics Inc. 2026. Herleitung der Zielpopulation von Mirdametinib.
21. SpringWorks Therapeutics Inc. 2026. Screening Disposition: Screened Participants.
22. SpringWorks Therapeutics Inc. 2024. Mirdametinib, Clinical NDA Reviewer's Guide.
23. SpringWorks Therapeutics Inc. 2023. A Phase 2b Trial of the MEK 1/2 Inhibitor (MEKi) PD-0325901 in Adult and Pediatric Patients with Neurofibromatosis Type 1 (NF1)-Associated Inoperable Plexiform Neurofibromas (PNs) that are Causing Significant Morbidity, Statistical Analysis Plan.
24. SpringWorks Therapeutics Inc. 2023. Cover letter: UPDATED SAP AND IMAGING REVIEW CHARTER.
25. SpringWorks Therapeutics Inc. 2023. DATABASE LOCK APPROVAL.

26. SpringWorks Therapeutics Inc. 2025 RESPONSE TO DAY 120 LIST OF QUESTIONS CLINICAL EFFICACY OTHER CONCERNS Q142-Q152.

## 5.2 Stellungnahme Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	22.01.2026
Stellungnahme zu	Mirdametinib (Ezmekly®) Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Vorgangsnummer: 2025-10-01-D-1246
Stellungnahme von	<i>Alexion Pharma Germany GmbH</i> Landsberger Str. 300, 80687 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 02. Januar 2026 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Mirdametinib (Handelsname Ezmekly®) im Anwendungsgebiet der Neurofibromatose veröffentlicht (1).</p> <p>Mirdametinib (Ezmekly®) wird angewendet als Monotherapie von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren (2).</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH (im Folgenden: Alexion) vermarktet den Wirkstoff Selumetinib (Koselugo®), der ebenfalls zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) zugelassen ist.</p> <p>Daher nimmt Alexion zur Nutzenbewertung von Mirdametinib im Folgenden Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17-19	<p><b>Patientenrelevanz des Endpunktes „Veränderung des Tumolvolumens“</b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer SpringWorks Therapeutics Ireland Limited hat für die Nutzenbewertung seines Wirkstoffs Mirdametinib (Ezmekly®) die einarmige, unverblindete, multizentrische, longitudinale Phase-IIb-Studie ReNEU vorgelegt, auf dessen Grundlage die Zulassung basiert und die vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet wurde.</p> <p>In der Studie ReNEU wurden verschiedene Endpunkte in der Kategorie Morbidität, u.a. Tumoransprechen (Veränderung des Tumolvolumens), ORR, DOR, DCR, und TTR erhoben, die grundsätzlich zur Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten (1).</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Patientenrelevanz:</p> <p>In der Nutzenbewertung von Mirdametinib (Ezmekly®) ist dargelegt, dass die Erhebung des Endpunktes „Veränderung des</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise“ S. 4 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirdametinib wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u></p> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mirdametinib:</b></p> <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Begründung:</p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tumorvolumens“ operationalisiert mittels bildgebender Verfahren nicht als unmittelbar patientenrelevant angesehen wird (2). Der pU hat keine Nachweise vorgelegt, die die Validität als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt der Morbidität begründen.</p> <p>Durch das Volumen, welches die PN einnehmen, können zwar je nach Lokalisation eine Vielzahl von Symptomen ausgelöst werden, welche die Patientinnen und Patienten im Alltag sehr stark funktional einschränken und psychisch belasten können, z. B. durch zum Teil deutlich sichtbare Entstellungen. Die Erhebung erfolgt jedoch nicht im Zusammenhang mit einer für die Betroffenen spürbaren Symptomatik. Zudem werden nicht alle (klinisch relevanten) PN in der Betrachtung berücksichtigt und zu den Auswahlkriterien der Zielläsion konnten keine Angaben identifiziert werden. Aus diesen Gründen wird der Endpunkt nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Es wird jedoch angegeben, dass eine Reduktion des Tumorvolumens im vorliegenden Anwendungsgebiet als Therapieziel betrachtet wird, da die Tumore (PN) für das Auftreten von Symptomen, Funktionseinschränkungen oder Entstellungen verantwortlich sein können. Auf Basis der Nutzenbewertungsverfahren zu Selumetinib (symptomatische, inoperable PN bei NF1, <math>\geq 3</math> bis <math>&lt; 18</math> Jahre) und da</p>	<p>multizentrische, offene, einarmige Phase-IIb-Studie. Sie wird seit September 2019 an 50 Zentren in den USA durchgeführt.</p> <p>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).</p> <p>Die Hauptbehandlungsphase erstreckt sich über 24 Behandlungszyklen (96 Wochen), jeder Behandlungszyklus beinhaltet 3 Wochen Behandlung mit Mirdametinib gefolgt von einer Woche Behandlungspause.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>eine Reduktion des Tumolvolumens zur Symptomlinderung beitragen kann, wird der Endpunkt im Anhang der Nutzenbewertung dargestellt (2).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>In der Studie SPRINT zum Wirkstoff Selumetinib (Koselugo®) zeigte sich für den Endpunkt „Veränderung des Tumolvolumens“ eine relevante Reduktion des Tumolvolumens gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn (3). In den Tragenden Gründen der Beschlüsse des G-BA vom 03.02.2022 und vom 21.12.2023 zu Selumetinib wurde angegeben, dass der G-BA den Endpunkt „Veränderung des Tumolvolumens“ aus den oben genannten Gründen als patientenrelevanten Endpunkt erachtet, sofern durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass die Tumorgröße relevant reduziert wird.</p> <p>Zudem handelt es sich 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, bei der Verkleinerung des Tumolvolumens in dieser Situation um ein</p>	<p>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 Ansprechrage (ORR). Zudem wurden Daten zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Zu den Ergebnissen der Studie ReNeu:</u></p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wichtiges Therapieziel. Es wurde bestätigt, dass sich bei diesem Endpunkt trotz einiger Unsicherheiten bei der Operationalisierung und der insgesamt eingeschränkten Interpretierbarkeit der Ergebnisse trotzdem eine Verbesserung des therapeutischen Nutzens für die Behandlung mit Selumetinib feststellen lässt (4,5).</p> <p>Auf Basis der genannten Gründe und der Bestätigung des G-BA in seinen Beschlüssen zu Selumetinib stellt der Endpunkt „Veränderung des Tumolvolumens“ aus Sicht von Alexion einen patientenrelevanten Endpunkt dar und sollte daher in der Nutzenbewertung entsprechend anerkannt und berücksichtigt werden.</p> <p>Aus Sicht von Alexion stellt die erreichbare Tumolvolumenveränderung insbesondere vor dem Hintergrund der großen Heterogenität der Erkrankung und der mit ihr verbundenen Symptome einen wichtigen Endpunkt dar, der direkte Auswirkungen auf den Patienten hat und objektivierbar ist.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Todesfälle</i></p> <p>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 vorausgegangenem UE gemäß Studiendefinition gingen nicht in den Endpunkt ein. Die Daten sind daher nicht bewertbar.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>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.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente Mortalität</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Veränderung des Tumorvolumens</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der Endpunkt Veränderung des Tumolvolumens 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 TumorgroÙe relevant reduziert wird.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Funktionseinschränkungen und kann ferner mit Entstellung einhergehen.</p> <p>Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Mirdametinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Mirdametinib im Endpunkt Veränderung des Tumorumfanges festgestellt wird.</p> <p><i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i></p> <p>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.</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes objektive Ansprechrate erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der vorliegenden Operationalisierung wird die objektive Ansprechrate als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da bereits die Veränderung des Tumorzvolumens als Endpunkt berücksichtigt wurde. Die objektive Ansprechrate wurde als primärer Endpunkt in der Studie ReNeu erhoben und wird daher ergänzend dargestellt.</p> <p><i>6-Minuten-Gehtest (6MWT)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Muskelkraft</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)</i></p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die patientenberichtete Erfassung der Lebensqualität mittels PedsQL wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>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.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt</i></p> <p>Bei allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i></p> <p>Bei 22 von 114 Patientinnen und Patienten (19 %) trat mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf. Als häufigste SUE</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurden „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ beobachtet.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>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 Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ zu nennen.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</i></p> <p>Bei 20 Patientinnen und Patienten (18 %) trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Nebenwirkungen ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für den Endpunkt Mortalität wurden lediglich Todesfälle erfasst, für die ein Zusammenhang mit einem vorausgegangenem UE gesehen wurde. Die Daten sind daher nicht bewertbar.</p> <p>Für den Endpunkt „Veränderung des Tumorumens“ zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn eine relevante Reduktion des Tumorumens. 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 Tumorumens 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 Tumorumens im Vergleich zu Baseline feststellen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Erhebung dieser Endpunkte wird grundsätzlich befürwortet und könnte die relevante Beurteilung ermöglichen, wie sich Effekte auf das Tumolvolumen, auf körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Mirdametinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wird für Mirdametinib insgesamt eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen aufgrund einer relevanten Reduktion des Tumolvolumens 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.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>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 Tumolvolumens wird im Vergleich zu Baseline festgestellt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird die Aussagekraft der Nachweise in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Literaturverzeichnis

- (1) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2025): *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, Mirdametinib (Ezmekly®), Modul 1*. Berlin: G-BA. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9205/2025\\_09\\_30\\_Modul1\\_Mirdametinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9205/2025_09_30_Modul1_Mirdametinib.pdf) (Zugriff: 16.01.2026).
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2026): *Mirdametinib (Neurofibromatose): 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. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO*. Berlin: G-BA. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9211/2026-01-02\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Mirdametinib\\_D-1246.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9211/2026-01-02_Nutzenbewertung-G-BA_Mirdametinib_D-1246.pdf) (Zugriff: 16.01.2026).
- (3) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Alexion Pharma GmbH Deutschland, Selumetinib (Koselugo®), Modul 4*. Berlin: G-BA. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5015/2021\\_08\\_12\\_Modul4A\\_Selumetinib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5015/2021_08_12_Modul4A_Selumetinib.pdf) (Zugriff: 16.01.2026).
- (4) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): *Tragende Gründe zum Beschluss über die Feststellung des Zusatznutzens von Selumetinib (Koselugo®)*. Berlin: G-BA. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03\\_AM-RL-XII\\_Selumetinib\\_D-714\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8235/2022-02-03_AM-RL-XII_Selumetinib_D-714_TrG.pdf) (Zugriff: 16.01.2026).
- (5) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): *Tragende Gründe zum Beschluss über die Feststellung des Zusatznutzens von Selumetinib (Koselugo®)*. Berlin: G-BA. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10062/2023-12-21\\_AM-RL-XII\\_Selumetinib\\_D-959\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10062/2023-12-21_AM-RL-XII_Selumetinib_D-959_TrG.pdf) (Zugriff: 16.01.2026).

### 5.3 Stellungnahme PD Dr. Said Farschtschi; Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Datum	23. Januar 2026
Stellungnahme zu	Mirdametinib (Ezmekly®)
Stellungnahme von	<i>PD Dr. Said Farschtschi</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. Said Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Notwendigkeit von Systemtherapien für PN bei NF1 vorhanden:</p> <p>Die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ist eine komplexe genetisch bedingte Multisystem-Tumorprädispositionserkrankung mit einer Inzidenz von konservativ geschätzt 1 zu 3000 1. Ca. 50% der Patienten sind von der Ausbildung plexiformer Neurofibrome (PN) betroffen<sup>2,3</sup>. Diese Tumoren zeichnen sich durch eine kongenitale Anlage und ein lebenslanges Wachstum aus. Mit einer Lebenszeitwahrscheinlichkeit von 10 bis 15% malignisieren diese Tumoren zu malignen peripheren Nervenscheidentumoren (MPNST)<sup>4,5 6</sup>. Als Zwischenschritt kann es zur Bildung atypischer Neurofibrome bzw. atypischer neurofibromatöser Neoplasien unklaren biologischen Potenzials (ANNUBP) kommen<sup>7</sup>. PN sind sowohl diagnostisch herausfordernd, insbesondere bei kleinen Kindern und können lange Zeit asymptomatisch und schlecht erkennbar bleiben<sup>8–10</sup>. In manchen Fällen infiltrieren diese Tumoren jedoch weit in gesundes Gewebe und führen zu Funktionsverlust, Schmerzen, Organkompromittierung und/oder Mobilitätsverlust.</p> <p>Asymptomatische PN müssen nicht zwingend behandelt werden, insbesondere wenn sie langfristig klinisch und bildmorphologisch stabil erscheinen<sup>11,12</sup>. In einigen wenigen Fällen kommt eine antizipatorische chirurgische Behandlung in Betracht<sup>13–15</sup>. Symptomatische PN sollten behandelt werden<sup>11</sup>. Primär kommt hierfür eine chirurgische Behandlung in Frage<sup>1,11,15</sup>. In vielen, wenn nicht in meisten Fällen, ist eine vollständige chirurgische Resektion nicht möglich und medizinisch auch nicht indiziert. Vor dem Hintergrund der grundsätzlich gutartigen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. Said Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Natur dieser Tumore stoßen chirurgische Maßnahmen jedoch bei sehr tief liegenden Tumoren und im Bereich vitaler Strukturen sowie bei großer flächiger Ausdehnung an Grenzen. Mit der Zulassung von Selumetinib 16–18 und jüngst auch Mirdametinib 19 stehen medikamentöse Therapieoptionen zur Verfügung, die zu einer signifikanten Volumenreduktion und Reduktion der assoziierten Symptome (Schmerz, Funktionsverlust, Immobilität) führen 20.</p>	
<p>Verträglichkeit und Sicherheit von Mirdametinib ist gut:</p> <p>In der ReNeu 19 Studie sind keine neuen Signale bezüglich unerwünschter Wirkungen erfasst worden. Dies spiegelt sich auch in der klinischen Erfahrung wider. Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen scheinen Nebenwirkungen sogar etwas schwächer ausgeprägt zu sein. Schwere Nebenwirkungen sind selten, in unserer Kohorte sind bislang keine unbeherrschbaren Nebenwirkungen aufgetreten.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise“ S. 4 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirdametinib wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u></p> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mirdametinib:</b></p> <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Begründung:</p> <p>[...]</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p>

Stellungnehmer: PD Dr. Said Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt</i></p> <p>Bei allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></p> <p>Mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> trat bei 45 von 114 Patientinnen und Patienten (40 %) auf. Als häufigste UE mit einem Schweregrad <math>\geq 3</math> sind „Untersuchungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ zu nennen.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</i></p>

Stellungnehmer: PD Dr. Said Farschtschi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei 20 Patientinnen und Patienten (18 %) trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.</p> <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Nebenwirkungen ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.</p>
<p>Möglichkeit von kombinierten Therapien:</p> <p>In der Kohorte der NF1-Patienten besteht eine ausgeprägte Variabilität von Symptomen, sodass eine individuelle Risikoeinschätzung und Therapieplanung erfolgen muss. In einer Subgruppe der Patienten ist der Leidensdruck als sehr hoch einzuordnen, was sich nicht nur durch die in den Studien genannten Endpunkte widerspiegelt, sondern durch eine Vielzahl klinischer und funktioneller Einschränkungen. Hier sind sowohl medikamentöse als auch chirurgische Kombinationstherapien notwendig 21-22. Diesbezüglich ist das sehr geringe Interaktionspotenzial von Mirdametinib als vorteilhaft einzuordnen.</p>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Farschtschi, S. Mautner, V.-F. & McLean, A. C. L. et al. The Neurofibromatoses, *Deutsches Ärzteblatt International* 117, 354–360 (2020).
2. Uusitalo, E. Rantanen, M. & Kallionpää, R. A. et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1, *Journal of Clinical Oncology* 34, 1978–1986 (2016).
3. DeBella, K. Szudek, J. & Friedman, J. M. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children, *Pediatrics* 105, 608–614 (2000).
4. Ristow, I. Apostolova, I. & Kaul, M. G. et al. Discrimination of benign, atypical, and malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type 1 - intraindividual comparison of positron emission computed tomography and diffusion-weighted magnetic resonance imaging, *EJNMMI research* 14, 127 (2024).
5. Ristow, I. Madesta, F. & Well, L. et al. Evaluation of magnetic resonance imaging-based radiomics characteristics for differentiation of benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1, *Neuro-oncology* 24, 1790–1798 (2022).
6. Evans, D. G. R. Baser, M. E. & McGaughan, J. et al. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1, *Journal of medical genetics* 39, 311–314 (2002).
7. Kresbach, C. Dottermusch, M. & Eckhardt, A. et al. Atypical neurofibromas reveal distinct epigenetic features with proximity to benign peripheral nerve sheath tumor entities, *Neuro-oncology* 25, 1644–1655 (2023).
8. Nguyen, R. Jett, K. & Harris, G. J. et al. Benign whole body tumor volume is a risk factor for malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1, *Journal of neuro-oncology* 116, 307–313 (2014).
9. Mautner, V.-F. Asuagbor, F. A. & Dombi, E. et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1, *Neuro-oncology* 10, 593–598 (2008).
10. Schmalhofer, M.-L. Farschtschi, S. & Kluwe, L. et al. Whole-body MRI-based long-term evaluation of pediatric NF1 patients without initial tumor burden with evidence of newly developed peripheral nerve sheath tumors, *Orphanet journal of rare diseases* 19, 412 (2024).
11. Fisher, M. J. Blakeley, J. O. & Weiss, B. D. et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas, *Neuro-oncology* 24, 1827–1844 (2022).
12. Lucas, C.-H. G. Gross, A. M. & Romo, C. G. et al. Consensus recommendations for an integrated diagnostic approach to peripheral nerve sheath tumors arising in the setting of Neurofibromatosis Type 1, *Neuro-oncology* 27, 616–624 (2025).
13. Carton, C. Evans, D. G. & Blanco, I. et al. ERN GENTURIS tumour surveillance guidelines for individuals with neurofibromatosis type 1, *EClinicalMedicine* 56, 101818 (2023).
14. Farschtschi, S. Vaassen, P. & Kluwe, L. et al. Age-Adapted Diagnostic Evaluation and Treatment of Patients With Type I Neurofibromatosis in Germany, *Deutsches Ärzteblatt international* (2025).
15. Nguyen, R. Ibrahim, C. & Friedrich, R. E. et al. Growth behavior of plexiform neurofibromas after surgery, *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 15, 691–697 (2013).

16. Gross, A. M. Dombi, E. & Wolters, P. L. et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas, *Neuro-oncology* 25, 1883–1894 (2023).
17. Gross, A. M. O'Sullivan Coyne, G. & Dombi, E. et al. Selumetinib in adults with NF1 and inoperable plexiform neurofibroma: a phase 2 trial, *Nature medicine* 31, 105–115 (2025).
18. Gross, A. M. Wolters, P. L. & Dombi, E. et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas, *The New England journal of medicine* 382, 1430–1442 (2020).
19. Moertel, C. L. Hirbe, A. C. & Shuhaiber, H. H. et al. ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametininib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma, *Journal of Clinical Oncology* 43, 716–729 (2025).
20. Blank, P. M. K. de, Gross, A. M. & Akshintala, S. et al. MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus, *Neuro-oncology* 24, 1845–1856 (2022).
21. Vaassen, P. Dürr, N. & Röhrig, A. et al. Trametinib Induces Neurofibroma Shrinkage and Enables Surgery, *Neuropediatrics* 50, 300–303 (2019).
22. Hartung, T. I. Kluwe, L. & Brembach, F. et al. Case Report: Surgical Decompression With Subsequent Selumetinib Treatment Leads to Drastic Clinical Improvement in a Patient With a Large Spinal Plexiform Neurofibroma, *Anticancer research* 44, 5

#### 5.4 Stellungnahme Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum, Sana Kliniken Duisburg

Datum	20.01.2026
Stellungnahme zu	Mirdametinib/Ezmekly - 2025-10-01-D-1246
Stellungnahme von	<i>Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum</i> Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Sana Kliniken Duisburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich beschäftige mich seit 1993 wissenschaftlich und klinisch mit der NF1 und habe über biologische Grundlagen der Neurofibrom-Entstehung habilitiert. An der Kinderklinik der Sana Kliniken Duisburg betreue ich in unserer „NF-Ambulanz“ mittlerweile über 1500 Kinder und Jugendliche mit NF1 aus dem ganzen Bundesgebiet und verfüge daher nicht nur über detaillierte Kenntnisse des Krankheitsbildes, sondern auch der Versorgungsrealität für NF1-Patienten in Deutschland. Vor diesem Hintergrund möchte ich als klinischer Experte zu der aktuellen Nutzenbewertung Stellung nehmen, da sie aus meiner Sicht erneut die Lebenssituation vieler NF1-Patienten nicht adäquat abbildet.</p> <p>Zu den beiden vorgehenden Nutzenbewertungen (2021 und 2023) im Indikationsgebiet der NF1 hatte ich bereits Stellung genommen und dies auch in den mündlichen Anhörungen am 21.12.2021 und 06.11.2023 dargelegt.</p> <p>Seit den o.a. Nutzenbewertungen haben wir in meiner Klinik weitere, umfangreiche Erfahrungen mit der MEK Inhibitor Therapie von plexiformen Neurofibromen bei NF1-Patienten sammeln können. Mittlerweile (Stand Januar 2026) behandeln wir 40 NF1-Patienten mit MEK Inhibitoren. Darunter 2 Patienten off-label mit Trametinib, 36 Patienten mit Selumetinib und seit kurzem 2 Patienten mit Mirdametinib. Der längste Therapiezeitraum, den wir überblicken, liegt bei über 8 Jahren. Wir sind damit das Zentrum mit der größten Erfahrung in der MEK Inhibitor Therapie von NF1-assoziierten plexiformen</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Neurofibromen. An meiner Bewertung der Therapieergebnisse hat sich gegenüber meiner Stellungnahme aus dem Jahre 2023 nichts geändert:</p> <p><b>a.</b> 71% der Patienten zeigen eine Tumorzvolumenreduktion von durchschnittlich 23 % (entspricht den SPRINT-Daten). Dieses Ergebnis kann unter Therapie dauerhaft gehalten werden.</p> <p><b>b.</b> Bei 2/40 Patienten musste die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft beendet werden. Bei 4/40 Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen vorübergehend unterbrochen, konnte nach einigen Wochen aber wieder begonnen werden. Bei 1 Patient wurde bei Nebenwirkungen und Unwirksamkeit anderer Maßnahmen der verwendete MEK Inhibitor auf das zu diesem Zeitpunkt neu zugelassene Mirdametinib gewechselt.</p> <p><b>c.</b> Das Nebenwirkungsspektrum entspricht den veröffentlichten Studiendaten. Auch im langjährigen Verlauf sind keine neuen, bisher nicht beschriebenen Nebenwirkungen aufgetreten.</p>	
<p><b>1. Bedeutung des Endpunkts Veränderung des Tumorzvolumen</b></p> <p>Der Entscheidung, die Veränderung des Tumorzvolumens nicht als patientenrelevanten Endpunkt im Anwendungsgebiet zu bewerten, kann ich nicht zustimmen. Aus meiner klinischen Perspektive und basierend auf wissenschaftlichen Erkenntnissen ist das Tumorzvolumen ein zentraler und eindeutig patientenrelevanter Parameter.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise“ S. 4 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirdametinib wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u></p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Tumolvolumen ist gut und standardisiert messbar, unabhängig von Patientenalter, tumorbedingten Beeinträchtigungen und (weitgehend) der Tumorlokalisation. Es ergeben sich nur geringe methodische Schwankungen.</p> <p>Eine Reduktion des Tumolvolumens bei plexiformen Neurofibromen führt häufig zu einer deutlichen Verbesserung der Lebensqualität der Patienten. Dies zeigt sich insbesondere durch:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Linderung von Schmerzen</b>, die für viele Betroffene eine erhebliche Belastung darstellen (wobei dieser Parameter bei Kindern eine geringere Rolle zu spielen scheint als z.B. bei Erwachsenen).</li><li>- <b>Verringerung von Entstellungen</b>, die insbesondere bei jungen Patienten eine zentrale Rolle für das psychische Wohlbefinden und die soziale Integration spielen.</li><li>- <b>Verbesserung von Körperfunktionen</b>, die durch die Größe und Lage eines PN beeinträchtigt werden können.</li></ul> <p>Die Korrelation zwischen der Größe eines plexiformen Neurofibroms und der individuellen Beeinträchtigung des Patienten ist durch Studien belegt (1, 2). Die Reduktion des Tumolvolumens ist dabei weit mehr als ein Surrogatparameter. Sie hat einen direkten und spürbaren Nutzen für die Patienten. Eine Verkleinerung des Tumors kann chirurgische Eingriffe vermeiden oder überhaupt erst ermöglichen. Beispiele aus meiner klinischen Praxis bitte ich meiner Stellungnahme aus dem Jahr 2023 zu entnehmen, in der ich anhand von drei eindrucksvollen Fallberichten dargelegt habe, weshalb die Reduktion des Tumolvolumens als</p>	<p><b>Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mirdametinib:</b></p> <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Begründung:</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Die Hauptbehandlungsphase erstreckt sich über 24 Behandlungszyklen (96 Wochen), jeder Behandlungszyklus beinhaltet 3 Wochen Behandlung mit Mirdametinib gefolgt von einer Woche Behandlungspause.</p> <p>An die Hauptbehandlungsphase schließt sich eine optionale Langzeitbehandlungsphase für diejenigen Teilnehmerinnen und</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>patientenrelevant anzuerkennen ist. Diese Ausführungen sind auch für die vorliegende Bewertung von Mirdametinib von zentraler Relevanz (3).</p> <p>Ergänzend möchte ich noch ein <b>weiteres Beispiel</b> aufführen:</p> <p><b>Patient A.T., männlich,*2023</b>, molekulargenetisch gesicherte NF1, plexiformes Neurofibrom (PN) der linksseitigen Gesichtsschwellung mitfazialer Hemihypertrophie und Entstellung.</p> <p>03/2024 - MR-Volumetrie des PN: 42,1 ml</p> <p>09/2024 - MR-Volumetrie des PN: 48,7 ml (+15,7%)</p> <p>Klinisch zeigte sich in diesem Zeitraum eine deutliche Zunahme der linksseitigen Gesichtsschwellung mit Hervortreten des linken Auges.</p> <p>Da aufgrund der publizierten Daten zum natürlichen Wachstumsverhalten plexiformer Neurofibrome davon ausgegangen werden musste, dass sich diese Entwicklung in den nächsten Jahren genauso fortsetzen würde und dann mit einer erheblichen Entstellung zu rechnen wäre, wurde nach ausführlicher Diskussion mit den Eltern die Entscheidung zur medikamentösen Therapie mit einem MEK-Inhibitor gestellt. Zu diesem Zeitpunkt bestand noch keine Zulassung zur Behandlung von Kindern im Alter von unter 3 Jahren, so dass nach entsprechender Genehmigung durch die Krankenkasse eine off label Therapie mit dem MEK Inhibitor Trametinib begonnen wurde.</p> <p>11/2024 – Beginn einer off label Therapie mit Trametinib. Darunter klinisch gut erkennbarer Rückgang der linksseitigen Gesichtsschwellung.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Zu den Ergebnissen der Studie ReNeu:</u></p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>04/2025 – Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen. Erneute Zunahme der Gesichtsschwellung.</p> <p>08/2025 – erneuter Therapieversuch mit Trametinib</p> <p>09/2025 – endgültiger Therapieabbruch bei erneuten Nebenwirkungen</p> <p>11/2025 – Beginn einer Mirdametinib-Therapie nach nun vorliegender Zulassung für dieses Alter. Diese Therapie erhält der Patient weiterhin und verträgt sie bislang ohne wesentliche Nebenwirkungen.</p> <p>An diesem Beispiel lassen sich mehrere Punkte verdeutlichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Beginn einer <b>MEK-Inhibitortherapie schon im jungen Kleinkindesalter</b> kann bei einem inoperablen plexiformen Neurofibrom des Gesichts eine zunehmende Entstellung verhindern und eine die weitere Kindesentwicklung beeinträchtigende Stigmatisierung vermeiden.</li> <li>• Die Zulassung des MEK-Inhibitors Mirdametinib <b>ab einem Alter von 2 Jahren</b> und in einer von Kleinkindern tolerierten Darreichungsform (<b>Suspension</b>) macht diese Therapieform auch für junge Patienten zugänglich.</li> <li>• Durch die Zulassung von Mirdametinib steht nun auch für Patienten mit erheblichen Nebenwirkungen unter der bisherigen MEK-Therapie eine <b>therapeutische Alternative</b> zur Verfügung.</li> </ul> <p>Mirdametinib stellt somit eine dringend benötigte Therapie dar, die vielen NF1-Patienten eine deutliche Verbesserung ihrer Lebensqualität ermöglicht. Insbesondere für Kinder aufgrund der erleichterten</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Todesfälle</i></p> <p>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.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darreichungsform. Die medikamentöse Tumorzvolumenreduktion bietet eine realistische Chance, die Lebenssituation der Betroffenen nachhaltig zu verbessern und ihnen neue Perspektiven zu eröffnen. Seit der Markteinführung von Mirdametinib habe ich nun zwei Patienten auf Mirdametinib umgestellt, und freue mich, dass eine weitere wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Verfügung steht.</p> <p><b>2. Auswahl der Zielläsion und methodische Aspekte</b></p> <p>Die in der ReNeu-Studie angewandten Kriterien zur Auswahl der Zielläsion sind aus meiner Sicht sinnvoll, angemessen und nachvollziehbar. Es ist entscheidend, sich auf die klinisch relevante Zielläsion zu konzentrieren, um eine langfristige und verlässliche Bewertung des Therapieerfolgs zu ermöglichen.</p> <p>In der Praxis zeigt sich, dass bei NF1-Patienten meist eine einzelne PN für die schwerwiegenden Symptome und die damit verbundene Morbidität verantwortlich ist. Die Betrachtung aller PN eines Patienten ist weder praktikabel noch für die Betroffenen zumutbar. Die Volumenmessung einer spezifischen Zielläsion hingegen ermöglicht eine objektive und reproduzierbare Bewertung der Tumorzvolumenreduktion. Dieser Parameter ist unabhängig von Alter, Größe oder Lage des Tumors sowie von den individuellen Symptomen und bietet eine belastbare Grundlage für die Beurteilung des Therapieerfolgs</p>	<p>nach REINS-Kriterien und damit überwiegend mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Veränderung des Tumorzvolumens</i></p> <p>Der Endpunkt Veränderung des Tumorzvolumens 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.</p> <p>Der Endpunkt Veränderung des Tumorzvolumens 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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Operationalisierung gezeigt wird, dass die Tumorgröße relevant reduziert wird.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analysen umgegangen wurde, wenn kein Progress festgestellt wurde, bleibt es unklar, ob diese verfrühten Messungen in die Analyse des Endpunkts einfließen.</p> <p>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.</p> <p>Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Mirdametinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Mirdametinib im Endpunkt Veränderung des Tumorumfanges festgestellt wird.</p> <p><i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i></p> <p>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.</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes objektive Ansprechrate erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der vorliegenden Operationalisierung wird die objektive Ansprechrate als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da bereits die Veränderung des Tumorzvolumens als Endpunkt berücksichtigt wurde. Die objektive Ansprechrate wurde als primärer Endpunkt in der Studie ReNeu erhoben und wird daher ergänzend dargestellt.</p> <p><i>6-Minuten-Gehtest (6MWT)</i></p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den 6MWT unter 70 %, sodass nur für 19 Patientinnen und Patienten Daten sowohl zur Baseline als auch zum Zyklus 9 vorlagen.</p> <p>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.</p> <p><u>Muskelkraft</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)</i></p> <p>Die patientenberichtete Erfassung der Lebensqualität mittels PedsQL wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>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.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt</i></p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></p> <p>Mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> trat bei 45 von 114 Patientinnen und Patienten (40 %) auf. Als häufigste UE mit einem Schweregrad <math>\geq 3</math> sind „Untersuchungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ zu nennen.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</i></p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei 20 Patientinnen und Patienten (18 %) trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.</p> <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Nebenwirkungen ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für den Endpunkt Mortalität wurden lediglich Todesfälle erfasst, für die ein Zusammenhang mit einem vorausgegangenem UE gesehen wurde. Die Daten sind daher nicht bewertbar.</p> <p>Für den Endpunkt „Veränderung des Tumorumfanges“ zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn eine relevante Reduktion des Tumorumfanges. 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 Tumorumfanges 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 Tumorumfanges im Vergleich zu Baseline feststellen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>Die Erhebung dieser Endpunkte wird grundsätzlich befürwortet und könnte die relevante Beurteilung ermöglichen, wie sich Effekte auf das Tumolvolumen, auf körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Mirdametinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wird für Mirdametinib insgesamt eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen aufgrund einer relevanten Reduktion des Tumolvolumens 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-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Thorsten Rosenbaum

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>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 Tumolvolumens wird im Vergleich zu Baseline festgestellt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird die Aussagekraft der Nachweise in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S, et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol.* 2018;20(12):1643–51.
2. Nguyen R, Kluwe L, Fuensterer C, Kentsch M, Friedrich RE, Mautner VF. Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits. *J Pediatr.* 2011;159(4):652–5 e2.
3. Rosenbaum. T. Stellungnahme Professor Rosenbaum zu Selumetinib/Koselugo - 2023-07-01-D-959. 2023.

## 5.5 Stellungnahme Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2026
Stellungnahme zu	Mirdametinib (Ezmekly)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Paul Bussilliat, Tobias Herden</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Januar 2026 eine Nutzenbewertung zu Mirdametinib (Ezmeckly) von SpringWorks Therapeutics Ireland Limited veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Mirdametinib ist zugelassen als Monotherapie von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren. Der G-BA stellt die Ergebnisse der einarmigen, unverblindeten, multizentrischen, longitudinalen Phase-IIb-Studie dar. Dabei werden Vorteile im Endpunkt Lebensqualität beschrieben, welche jedoch durch ein hohes Verzerrungspotential nicht abschließend beurteilt werden können. Die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse sei aufgrund des einarmigen Studiendesigns ohne Kontrollgruppe stark eingeschränkt. Der Hersteller beansprucht einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen, da sich bei Behandlung mit Mirdametinib das Tumolvolumen statistisch signifikant reduziere. Zudem verweist der Hersteller auf eine ähnliche therapeutische Situation in jüngerer Vergangenheit, in der der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet hat, trotz des nicht-kontrollierten Studiendesigns. Dies solle auch in dem vorliegenden Verfahren berücksichtigt werden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</b></p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA die relevanten Endpunkte Tumoransprechen, Progression, Schmerzen, Motorik sowie Allgemeiner Gesundheitszustand nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p> <p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p><i>Aus den Tragenden Gründen zu „2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise“ S. 4 ff.:</i></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Mirdametinib wie folgt bewertet:</p> <p><u>Erwachsene und Kinder ab 2 Jahren mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1)</u></p> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Mirdametinib:</b></p> <p>Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>Begründung:</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>von 2 bis 17 Jahren (Kohorte 1) und 56 Erwachsene ab 18 Jahren (Kohorte 2).</p> <p>Die Hauptbehandlungsphase erstreckt sich über 24 Behandlungszyklen (96 Wochen), jeder Behandlungszyklus beinhaltet 3 Wochen Behandlung mit Mirdametinib gefolgt von einer Woche Behandlungspause.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde seitens der klinischen Experten ausgeführt, dass das Arzneimittel Selumetinib eine zugelassene</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p><u>Zu den Ergebnissen der Studie ReNeu:</u></p> <p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Todesfälle</i></p> <p>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.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Volumens der Zielläsion gemäß REiNS-Kriterien, gemessen mittels volumetrischer MRT-Aufnahmen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><i>Veränderung des Tumorvolumens</i></p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Endpunkt Veränderung des Tumolvolumens 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 Tumorgröße relevant reduziert wird.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Vor diesem Hintergrund lässt sich trotz verbleibender Unsicherheiten eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen für die Behandlung mit Mirdametinib hinsichtlich einer relevanten Reduktion des Tumorumfanges gegenüber Baseline feststellen, womit ein Vorteil für Mirdametinib im Endpunkt Veränderung des Tumorumfanges festgestellt wird.</p> <p><i>Objektive Ansprechrate (ORR)</i></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die objektive Ansprechrates 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.</p> <p>Die Erhebung des Endpunktes objektive Ansprechrates erfolgte nicht symptombezogen, sondern mittels bildgebender Verfahren.</p> <p>In der vorliegenden Operationalisierung wird die objektive Ansprechrates als nicht unmittelbar patientenrelevant bewertet.</p> <p>Der Endpunkt wird für die Nutzenbewertung nicht herangezogen, da bereits die Veränderung des Tumorumens als Endpunkt berücksichtigt wurde. Die objektive Ansprechrates wurde als primärer Endpunkt in der Studie ReNeu erhoben und wird daher ergänzend dargestellt.</p> <p><i>6-Minuten-Gehtest (6MWT)</i></p> <p>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.</p> <p>Die Durchführung des 6MWT in der Studie ReNeu wurde im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht näher beschrieben. Im</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stellungnahmeverfahren reichte der pharmazeutische Unternehmer ergänzende Informationen zur standardisierten Durchführung des 6MWT nach, auf deren Basis der 6MWT für die Nutzenbewertung berücksichtigt wird.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Muskelkraft</u></p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)</i></p> <p>Die patientenberichtete Erfassung der Lebensqualität mittels PedsQL wird als patientenrelevant erachtet.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vergleichenden Bewertung des Endpunkts aufgrund des einarmigen Studiendesigns.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Unerwünschte Ereignisse (UEs) gesamt</i></p> <p>Bei allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf. Diese werden ausschließlich ergänzend dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)</i></p> <p>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.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</i></p> <p>Mindestens ein schweres UE mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> trat bei 45 von 114 Patientinnen und Patienten (40 %) auf. Als häufigste UE mit einem Schweregrad <math>\geq 3</math> sind „Untersuchungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ zu nennen.</p> <p><i>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</i></p> <p>Bei 20 Patientinnen und Patienten (18 %) trat ein unerwünschtes Ereignis auf, das zum Abbruch der Studienmedikation führte.</p> <p><i>UE von besonderem Interesse</i></p> <p>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.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens für die Kategorie Nebenwirkungen ableiten, da keine Kontrollgruppe vorliegt.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>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 Neben-</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wirkungen erhoben. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns ist keine vergleichende Bewertung möglich.</p> <p>Für den Endpunkt Mortalität wurden lediglich Todesfälle erfasst, für die ein Zusammenhang mit einem vorausgegangenem UE gesehen wurde. Die Daten sind daher nicht bewertbar.</p> <p>Für den Endpunkt „Veränderung des Tumolvolumens“ zeigt sich gegenüber dem Ausgangswert zu Studienbeginn eine relevante Reduktion des Tumolvolumens. 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 Tumolvolumens 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 Tumolvolumens im Vergleich zu Baseline feststellen.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden die Daten daher als nicht bewertbar beurteilt und nur ergänzend dargestellt.</p> <p>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.</p> <p>Die Erhebung dieser Endpunkte wird grundsätzlich befürwortet und könnte die relevante Beurteilung ermöglichen, wie sich Effekte auf das Tumorzellen, auf körperliche Funktionen bzw. Funktionseinschränkungen sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirken.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen traten unter der Behandlung mit Mirdametinib zum Teil schwere (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen auf. Da kein Vergleich mit einer Kontrollgruppe vorliegt, lassen sich keine validen Aussagen ableiten.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten wird für Mirdametinib insgesamt eine Verbesserung im therapeutischen Nutzen aufgrund einer relevanten Reduktion des Tumorzellen 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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erwachsenen mit Neurofibromatose Typ 1 daher ein nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p><u>Aussagekraft der Nachweise</u></p> <p>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 Tumolvolumens wird im Vergleich zu Baseline festgestellt.</p> <p>Vor diesem Hintergrund wird die Aussagekraft der Nachweise in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingeordnet.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literatur:

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Mirdametinib**

Sitzung/Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. Februar 2026

von 13:15 Uhr bis 13:57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **SpringWorks Therapeutics**:

Frau Dr. Uhl

Frau Dr. Saber

Frau Dr. Osowski

Herr Sayadian

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf**:

Herr PD Dr. Farschtschi

Angemeldeter Teilnehmender der **Sana Kliniken Duisburg**:

Herr Prof. Dr. Rosenbaum

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH**:

Frau Emmermann

Herr Prager

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 13:15 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir fahren nach der Mittagspause mit den Anhörungen fort, die wir heute Morgen begonnen haben. Wir beschäftigen uns jetzt mit Mirdametinib, ein Orphan, das markteingeführt wird. Es wird im Indikationsgebiet Monotherapie symptomatischer, inoperabler plexiformer Neurofibromen bei Neurofibromatose Typ 1 im Alter ab zwei Jahren eingesetzt.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin des G-BA vom 2. Januar dieses Jahres. Dazu haben wir Stellungnahmen erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer SpringWorks Therapeutics Ireland Limited, von Fachgesellschaften, namentlich Herrn Professor Dr. Rosenbaum, Chefarzt der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin am Sana Kliniken Duisburg, Herrn PD Dr. Farschtschi, Ärztlicher Leiter Sektion Phakomatosen, Neurofibromatose Ambulanz und Tagesklinik am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, vom weiteren pharmazeutischen Unternehmer Alexion Pharma Germany sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer SpringWorks Therapeutics müssten anwesend sein Frau Dr. Uhl, Frau Dr. Saber, Frau Dr. Osowski und Herr Sayadian, für das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Herr PD Dr. Farschtschi, für die Sana Kliniken Duisburg Herr Professor Dr. Rosenbaum, für Alexion Pharma Germany Frau Emmermann und Herr Prager sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

**Frau Dr. Osowski (SpringWorks Therapeutics):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Osowski, Sie haben das Wort, bitte.

**Frau Dr. Osowski (SpringWorks Therapeutics):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute über die Evidenzlage zu Mirdametinib zu sprechen. Mirdametinib wurde als Orphan Drug von der Firma SpringWorks entwickelt und als erste Therapie für Kinder ab zwei Jahren, Jugendliche und erwachsene Patienten mit symptomatischen, inoperablen, plexiformen Neurofibromen bei der Neurofibromatose Typ 1 in den Markt gebracht. SpringWorks gehört seit Ende letzten Jahres zur Merck Health Care Group, daher sind wir hier als gemischtes Team von SpringWorks und Merck. Mein Name ist Ulrike Osowski, ich leite den Bereich HTA und HEOR als Ärztin bei der Merck Health Care Germany und bitte meine Teamkollegen, sich selbst vorzustellen.

**Frau Dr. Uhl (SpringWorks Therapeutics):** Hallo, Franziska Uhl, Senior Medical Advisor bei SpringWorks und zuständig für die Medizin.

**Frau Dr. Saber (SpringWorks Therapeutics):** Guten Tag! Helia Saber ist mein Name, und ich habe die Dossiererstellung verantwortet.

**Herr Sayadian (SpringWorks Therapeutics):** Guten Tag! Mein Name ist Christopher Sayadian. Ich habe die Erstellung des Dossiers zur Nutzenbewertung unterstützt.

**Frau Dr. Osowski (SpringWorks Therapeutics):** Ich gehe zunächst auf die Erkrankung plexiforme Neurofibrome bei der Neurofibromatose Typ 1 ein, dann auf spezifische Aspekte der Nutzenbewertung von Mirdametinib. Bei der Neurofibromatose Typ 1 handelt es sich um

eine seltene, unheilbare Multisystemerkrankung, die häufig bereits kurz nach der Geburt mit ersten Symptomen wie den Café-au-lait-Flecken an der Haut auffällt. Die Diagnose wird meist im Kindesalter, teilweise erst im Erwachsenenalter gestellt. Die Erkrankung ist genetisch bedingt, und bei circa der Hälfte der Patienten wird die Erkrankung vererbt, bei den anderen handelt es sich um Spontanmutationen.

Der Verlauf ist nicht vorhersagbar, wobei die Lebenserwartung vor allem aufgrund der Tumorprädisposition reduziert ist. Ein Hauptsymptom der Neurofibromatose Typ 1 sind gut umschriebene, wie auch diffus infiltrativ entlang des Nervensystems wachsende Tumoren, sogenannte Neurofibrome. Plexiforme Neurofibrome sind gutartige, oft sehr große Tumoren. Die Tumoren können an sichtbaren Körperteilen, etwa im Kopf-Hals-Bereich, zu Entstellungen führen oder auf Organe drücken. Dies führt in Abhängigkeit von der Lokalisation zu sehr unterschiedlichen Symptomen, von Einschränkungen des Sehens über Knochendeformitäten bis hin zu chronischen Schmerzen.

Gerade im Kindes- und Jugendalter werden die größten jährlichen Tumorwachstumsraten beobachtet. Für Kinder und Erwachsene bedeutet das häufig sichtbare Entstellungen, besonders im Kopf-Hals-Bereich, die zu Stigmatisierungen, sozialer Ausgrenzung und psychischen Belastungen führen. Bei Erwachsenen kumulieren die Langzeitfolgen des jahrelangen Tumorwachstums: chronische, oft neuropathische Beschwerden, funktionelle Einschränkungen und Belastungen durch Kompressionen von Organstrukturen. Bei circa einem von zehn erwachsenen Patienten entarten insbesondere große Tumoren bösartig. Es gibt keine Spontanheilung.

Das wichtigste Therapieziel ist, möglichst frühzeitig in den Wachstumsprozess der Tumoren einzugreifen, das Wachstum zu bremsen, das Tumolvolumen zu reduzieren, um so die Symptome frühzeitig zu lindern und Langzeitfolgen zu minimieren. Dies hat Mirdametinib als erste zugelassene Therapie für Kinder ab zwei Jahren und Erwachsene in der Zulassungsstudie ReNeu an 56 pädiatrischen und 58 erwachsenen Patienten mit patientenrelevanten Endpunkten belegt.

Damit komme ich zu den spezifischen Aspekten dieser Nutzenbewertung: Bei dieser Erkrankung geht es darum das Tumorwachstum, das Tumolvolumen, zu reduzieren, um Symptome, Funktionsverlust, Schmerzen, Entstellung zu verhindern oder zumindest zu verbessern. Dies wurde in der Studie für Mirdametinib sowohl durch Messung von Tumorgröße und Tumolvolumen als auch mit validierten Patient-Reported-Outcome-Instrumenten durch die Patienten oder deren Bezugspersonen erfasst. Mirdametinib ist als erste wirksame, gut verträgliche Therapie für Kinder ab zwei Jahren und Erwachsene zugelassen – mit einer auflösbaren Tablette für kleine Kinder und Patienten mit Schluckstörungen.

In der Zulassungsstudie wurde nach 24 Zyklen, was etwa zwei Jahren entspricht, eine mittlere Abnahme des Tumolvolumens um mehr als ein Drittel beobachtet. Bei vier von fünf Patienten zeigte sich eine Volumenreduktion des Tumors. Etwa zwei von drei Zieltumoren wurden um mehr als 20 Prozent reduziert, was als klinisch relevant gilt. Bei gut jedem zweiten Patienten wurde sogar eine Reduktion des Tumolvolumens um mehr als 40 Prozent erreicht. Dies führt zu einer Reduktion der sichtbaren Entstellung in relevantem Ausmaß.

In der Long-Term-Extension wurde bei vielen Patienten eine weitere Reduktion des Tumolvolumens beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit für ein über zwei Jahre lang anhaltendes Ansprechen betrug nahezu 100 Prozent. Diese Volumenreduktion geht mit einer Verbesserung der Schmerzen, der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes einher. Eine klinisch relevante Verbesserung, erfasst mittels der NRS-11-Skala, berichteten vier von zehn Patienten. Bei der schmerzbedingten Alltagsbeeinträchtigung verbesserte sich knapp jeder dritte Patient klinisch relevant. Auf die Frage, geht es mir insgesamt besser, sagen sechs von zehn Patienten viel oder sehr viel besser.

Bei Kindern wurden Verbesserungen der Funktionalität der oberen Extremität erfasst. Zwei von drei der betroffenen Kinder berichteten klinisch relevante Verbesserungen. Auch die Muskelkraft nahm objektiv zu. Zur Lebensqualität, erfasst mittels des PedsQL-Fragebogens, berichtete etwa jedes vierte Kind von einer klinisch relevanten Verbesserung der emotionalen Funktion, jedes fünfte Kind von der schulischen Leistungsfähigkeit. Bei den erwachsenen Patienten steht die Verbesserung des Schmerzleidens und der Lebensqualität im Vordergrund.

Zusammenfassend: Mirdametinib adressiert eine hoch belastete Population ab zwei Jahren, einschließlich Erwachsener und damit auch eine Patientengruppe, in der sich Krankheitsfolgen häufig über Jahre kumulieren. Für kleine Kinder ab zwei Jahren oder Patienten mit Schluckstörungen steht eine auflösbare Tablette zur Verfügung. Für Mirdametinib liegen somit patientenrelevante eindrucksvolle Verbesserungen in zentralen Aspekten wie Schmerz und Lebensqualität und zugleich konsistente, klinisch relevante Effekte auf die Tumorlast vor. Wir sehen daher einen beträchtlichen Zusatznutzen von Mirdametinib in dieser seltenen Erkrankung. – Vielen Dank, und wir stehen Ihnen für Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Osowski, für diese Einführung. – Sie haben sehr prominent den Endpunkt Veränderung des Tumorumens angesprochen. Das ist ein wesentlicher Teil der beiden Stellungnahmen von Herrn Professor Rosenbaum und Herrn PD Dr. Farschtschi. Deshalb meine Frage an die beiden Kliniker: Sie haben das, wie gesagt, in Ihren Stellungnahmen geschrieben, aber wir möchten das gerne heute noch einmal mündlich diskutieren. Wie schätzen Sie den Stellenwert des Endpunkts Veränderung des Tumorumens bei der klinisch relevanten Läsion des plexiformen Neurofibroms ein? Ich schlage vor, Herr Professor Rosenbaum beginnt, weil Sie dazu in Ihrer Stellungnahme am meisten geschrieben und das aus meiner Sicht sehr dezidiert dargestellt haben. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Das mache ich sehr gerne. Ich habe in meiner Darstellung geschrieben, dass ich 2023, als es um das Selumetinib ging, ein anderes Präparat, aber gleiche Indikation, gleiche Wirkstoffgruppe, dazu schon einmal Stellung genommen habe. Wir haben seitdem sehr viel Erfahrung in der Anwendung von MEK-Inhibitoren bei Kindern mit Neurofibromatose sammeln können. Wir behandeln seitdem 40 Patienten mit plexiformen Neurofibromen mit MEK-Inhibitoren, Altersspektrum sechs Monate – das ist natürlich Off-Label nach vorheriger Genehmigung der Krankenkasse – bis zum Alter von 18 Jahren. Damit sind wir die Klinik in Deutschland, die am meisten Patienten mit diesen Medikamenten, mit dieser Medikamentengruppe, behandelt.

Sowohl damals als auch heute bin ich davon überzeugt, dass die Reduktion des Tumorumens nicht einfach nur ein Surrogatparameter ist, sondern ein ernstzunehmender Endpunkt, und für viele Patienten, je nachdem, wo der Tumor lokalisiert ist, wirklich einen Unterschied macht. In meiner Stellungnahme habe ich ein Kind mit einem großen plexiformen Neurofibrom im Gesicht genannt, das zu einer Entstellung führt, zur Anschwellung einer Gesichtshälfte. Wenn man das schon viele Jahre macht, sich mit dieser Erkrankung beschäftigt, dann weiß man, wo das endet. Man weiß, wie diese Patienten aussehen, die man im Alter von sechs Monaten sieht, wenn sie 18 Jahre alt sind.

Da ist für mich die Frage, warum so lange warten, bis der Tumor so groß geworden ist, dass auch eine geringfügige Verkleinerung letztendlich keinen großen Unterschied mehr macht. Das ist für mich der Grund, möglichst früh mit der Therapie beginnen zu wollen. Bei dem Thema Entstellung, denke ich, ist es selbstredend, dass die Tumorumensreduktion die Entstellung reduziert und damit ein deutliches Plus in der Lebensqualität dieser Patienten macht. Hinzu kommt, dass zum Beispiel durch das Tumorumenswachstum im Gesicht die Sehkraft beeinträchtigt sein kann, weil das Auge nicht mehr aufgeht, zum Beispiel weil das Lid herunterfällt, wenn ein Tumor im Oberlid wächst. Auch das kann ich verhindern oder zumindest verbessern, wenn das Volumen des Tumors reduziert ist. Ich bin davon überzeugt, dass das Tumorumens wirklich ein anzuerkennender Endpunkt der Therapie ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rosenbaum. – Herr Dr. Farschtschi, bitte.

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Ich habe dem eigentlich nicht viel hinzuzufügen, vielleicht noch, dass innerhalb der Forschergemeinde schon lange Fragen nachgegangen wurde, wie man im Rahmen von Studien am besten den Verlauf der plexiformen Neurofibrome kontrolliert. Dabei gibt es die sogenannte REiNS-Gruppe. Das ist eine Gruppe von Wissenschaftlern, die sich explizit mit MRT-Kriterien als Endpunkt bei NF-Studien beschäftigen. Da wurde die Volumetrie ebenfalls hervorgehoben, unter anderem die Publikation von Ahlawat et al. Sicherlich gibt es Schwierigkeiten, alle plexiformen Neurofibrome immer sehr akkurat zu vermessen, gerade die diffusen Neurofibrome. Aber wie Professor Rosenbaum gesagt hat, ist die volumetrische Vermessung ein ganz wichtiger Surrogatwert, um das Therapieansprechen und den natürlichen Verlauf der Tumoren zu kontrollieren.

In der Regel korreliert der klinische Verlauf. Das heißt, wenn Tumoren relativ schnell wachsen, ist die Wahrscheinlichkeit groß, dass es früher oder später zu Schwierigkeiten, zu klinischen Einschränkungen kommt. Andersherum kann man davon ausgehen, dass wenn Tumore langfristig stabil sind oder vielleicht sogar kleiner werden, klinische Schwierigkeiten eingehegt werden können. Insofern ist das volumetrische Ansprechen im Moment der für uns am besten objektiv messbare Parameter, auch wenn am Ende klinische Faktoren für den Patienten im Vordergrund stehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Farschtschi. – Als erste Wortmeldung habe ich Frau Teupen von der Patientenvertretung, danach Herrn Jantschak von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und Frau Krumbiegel vom GKV-Spitzenverband. Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Wir hatten schon das Tumoransprechen. Sie haben als pharmazeutischer Unternehmer weitere wichtige patientenrelevante Endpunkte erhoben, Schmerzen, allgemeiner Gesundheitszustand, der PGI-C, PGI-S, Motorik. Ich habe eine Frage zu der Validität der Sechs-Minuten-Gehstrecke-Erhebung und der Muskelkraft. Dazu haben Sie Daten nachgereicht. Vielleicht können Sie das kurz erläutern.

Dann haben wir das Problem, dass die Rücklaufquoten leider so gering sind, deshalb die Daten nicht ausgewertet wurden, wenn ich das auf die Schnelle richtig gelesen habe. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, warum die Rücklaufquoten – Es ist immer schwierig wenn Studien lange dauern, aber vielleicht ein Hinweis, weil wir bei dieser kleinen Population kaum Daten haben. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen. Das wäre uns wichtig. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Saber, bitte.

**Frau Dr. Saber (SpringWorks Therapeutics):** Bezüglich Ihrer ersten Frage zum Six-Minute-Walk-Test und den Muskelkrafttestungen: Wie Sie bereits erwähnt haben, haben wir mit der Stellungnahme ausführlich Informationen eingereicht, sowohl zur Durchführung der beiden Tests als auch zur Standardisierung. Hierbei handelt es sich um den Functional Assessments Report. Er enthält unter anderem Informationen zur Durchführung, zur Standardisierung, aber auch zu der Testeinführung der Patienten.

Bei den Muskelkrafttestungen geht zum Beispiel hervor, dass die Patienten zu Beginn durch denselben Investigator eingearbeitet werden sollten. Die Standardisierung wird weiterhin beim Six-Minute-Walk-Test dadurch belegt, dass die Patienten zu Beginn bereits Einweisungen erhielten, sodass sie sowohl zum Ablauf standardisiert wurden, als auch zur Zielsetzung des Tests. Wir sehen für beide Endpunkte, sowohl für den Six-Minute-Walk-Test als auch für die Muskelkrafttestungen, dass die Patienten innerhalb der Studie eine relevante Verbesserung erfahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Saber. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Zur Frage der Rücklaufquoten noch kurz, bitte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Uhl zu den Rücklaufquoten, bitte.

**Frau Dr. Uhl (SpringWorks Therapeutics):** Die Neurofibromatose ist eine komplexe und schwere chronische Erkrankung. Die Patienten sind unheilbar krank und hochmorbide. Sie weisen sehr häufig zusätzlich neurokognitive Defizite auf, zum Beispiel Lernschwierigkeiten, Konzentrationsschwierigkeiten, ADHS, Symptome auf dem Autismusspektrum. Das Ausfüllen von verschiedensten Fragebögen, vor allem regelmäßig und oft, ist für diese Betroffenen daher ungleich schwieriger, zusätzlich dazu noch gerade im Erwachsenenalter, wenn die familiäre Unterstützung vielleicht abnimmt. Daher sind die Rücklaufquoten der Situation der Patienten angemessen. Wenn man sich die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte ansieht, sind sie sehr überzeugend. Die Schmerzen konnten durch Mirdametinib schnell und langfristig verringert werden. Die funktionellen Einschränkungen wurden verbessert, und die Lebensqualität wurde gesteigert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Uhl. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Wie muss ich mir die Wirkung der MEK-Inhibitoren konkret vorstellen? Reduziert sich zunächst das Volumen und danach tritt eine Stabilisierung ein? Oder sinkt das Volumen, sagen wir, über einen sehr langen Zeitraum immer weiter bzw. gibt es unter einer Dauertherapie auch Wirkverluste?

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

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Es ist so, dass wir eine Volumenreduktion unter der Therapie bekommen. Das mediane Ansprechen liegt im Bereich von sechs bis acht Monaten. Wir haben aber auch Einzelfälle, bei denen das schon deutlich früher sichtbar ist. In der Regel ist es so, dass das Volumen weiter sinkt, aber natürlich nicht ins Unendliche, sondern es ist irgendwann eine Plateauphase erreicht, wo man das Gefühl hat, dass man mit einer Fortsetzung der Therapie nicht noch eine stärkere Volumenreduktion erreichen kann.

Was man dann macht, ob man die Therapie beendet, ob man sie mit einer reduzierten Dosis weiterführt oder ob man vielleicht nur jeden zweiten Tag behandelt, das wissen wir noch nicht, weil wir mit den MEK-Inhibitoren in dieser Indikation noch nicht so viel Erfahrung haben. Aber es ist auf jeden Fall so, dass das Volumen erst einmal heruntergeht und dann das Ausmaß der Volumenreduktion langsam geringer wird. Häufig korreliert das auch mit einer Verbesserung der klinischen Beschwerden. Nicht selten ist es aber so, dass wir schon eine Verbesserung der klinischen Beschwerden haben, zum Beispiel Schmerzreduktion, bevor man eine messbare Volumenreduktion hat, die später kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rosenbaum. – Herr Dr. Farschtschi, bitte.

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Um ein konkretes Beispiel zu ergänzen: Es geht manchmal um sehr spezifische klinische Konstellationen, um Kombinationen zum Beispiel. Zugelassen ist es für nicht operable Tumoren. Viele der Tumoren sind aber so raumgreifend, dass sie in Gänze einfach nicht vollständig operabel sind. Manchmal kommen zum Teil chirurgische Therapien zum Tragen, zum Beispiel Dekompressionen im Bereich des Myelons. Dann können MEK-Inhibitoren zum Einsatz kommen, um diesen postoperativen Status zu stabilisieren.

Hierzu haben wir eigene Veröffentlichungen vorgelegt. In den Fällen ist es so, dass man über einen längeren Zeitraum beobachten kann, dass ein vorher rasches Wachstum nicht mehr

auftritt und der Status, der durch die Operation erreicht wurde, stabilisiert wird. Aber es ist, wie Herr Rosenbaum sagt, eine Plateauphase. Inwieweit man mit der Therapie weitermacht oder wo Rahmenbedingungen greifen, dass man an der Behandlung etwas ändert, muss im multidisziplinären Rahmen festgelegt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Farschtschi. – Herr Jantschak, Nachfrage oder Frage beantwortet?

**Herr Dr. Jantschak:** Eine Nachfrage habe ich bezüglich der Therapie in der Plateauphase. Welche Nebenwirkungen sind Ihrer Meinung nach für die Patienten besonders belastend?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Rosenbaum, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Das ist sehr unterschiedlich. Es gibt Patienten, die die Therapie wirklich fast nebenwirkungsfrei vertragen. Andere haben sehr schnell Nebenwirkungen. Andere haben Nebenwirkungen erst im Verlauf der Therapie. Bisher wissen wir noch nicht, ob es irgendwelche Faktoren gibt, die uns das voraussagen lassen. Auch die Langzeitstudien zum Selumetinib haben uns keine Faktoren identifizieren lassen, die einem in der Frage helfen.

Nach meiner Erfahrung sind insbesondere die Hautnebenwirkungen – also die Nebenwirkungen sind gastrointestinale Nebenwirkungen und Hautnebenwirkungen –, das heißt Hautausschläge, Nagelbettentzündungen, das, was die Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftreten, am stärksten belastet, weil es ein kosmetisches Problem ist, wenn heftige Ausschläge im Gesicht zum Beispiel auftreten, aber auch, weil sich das infizieren kann und entsprechend behandelt werden muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Rosenbaum. – Herr Dr. Farschtschi, sehen Sie das ähnlich?

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Ich habe dem nichts hinzuzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Eine Frage habe ich noch: Sie haben Erfahrung mit beiden Wirkstoffen, mit Mirdametininib bzw. dem Selumetinib. Gibt es Unterschiede zwischen den beiden Substanzen, die praxisrelevant sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Rosenbaum, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Ich glaube, das können wir noch nicht sagen, weil Mirdametininib noch nicht so lange auf dem Markt ist. Das heißt, wir hatten noch nicht die Chance, damit große Erfahrungen zu sammeln – im Gegensatz zu Selumetinib, was schon seit einigen Jahren auf dem Markt ist. Aber wenn Sie die Studien lesen, ist, was zum Beispiel Nebenwirkungen betrifft, das Nebenwirkungsspektrum gleich, sowohl qualitativ als auch quantitativ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rosenbaum. – Haben Sie eine Ergänzung, Herr Dr. Farschtschi?

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Ja, was man vielleicht noch ergänzen kann, ist, dass Mirdametininib weniger Interaktionen zum Beispiel mit den CYP-Enzymen hat. Das heißt, für Patienten, bei denen zum Beispiel andere Therapien für andere Indikationen zum Tragen kommen, ist der Einsatz von Mirdametininib möglicherweise komplikationsloser möglich. Das heißt, es ermöglicht auch eine MEK-Inhibitor-Therapie, wenn andere sonst interaktionsträchtige Substanzen eingesetzt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Farschtschi, – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Krumbiegel vom GKV-SV, bitte.

**Frau Dr. Krumbiegel:** Ich möchte versuchen, thematisch hier direkt anzuschließen. Wir haben noch zwei weitere Fragen. Welche Kriterien gibt es für einen Therapiewechsel? Sie haben in Ihren schriftlichen Stellungnahmen davon geschrieben, dass teilweise auch zwischen den MEK-Inhibitoren gewechselt wird. Könnten Sie noch ein wenig aus der Praxis erläutern, wann die Therapie und mit welchen Kriterien gewechselt wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Rosenbaum, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Der Patient, den ich beschrieben habe, ist ein sehr junges Kind gewesen, das wir Off-Label mit Trametinib behandelt haben. Der Grund für Trametinib war, dass das zu dem Zeitpunkt die einzige Substanz war, die in Form einer Suspension verfügbar war. Das hat gut gewirkt, aber zu sehr vielen Nebenwirkungen geführt. Wir haben nach Erteilung der Zulassung auf Mirdametinib-Suspension gewechselt und haben zwar auch Nebenwirkungen, aber deutlich geringer als bei dem Trametinib. Ich persönlich würde immer dann wechseln, wenn ich das Gefühl habe, entweder das Medikament wirkt, aber hat zu viele Nebenwirkungen, weil das im Einzelfall ja anders sein kann, dass der Patient dann keine Nebenwirkungen hat. Oder umgekehrt: Wenn ich keine Wirkung habe, dann denke ich, es ist eine Chance, das Präparat zu wechseln, weil der Patient möglicherweise auf das andere Präparat anspricht.

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

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Ich habe dem konkret nichts hinzuzufügen, vielleicht nur ergänzend, dass klare Handlungsempfehlungen, wann unter welchen Umständen gewechselt werden soll, noch nicht existieren. Es gibt keine Head-to-Head-Vergleiche zwischen den Substanzen. Es muss sicherlich noch mehr klinische Erfahrung gesammelt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Krumbiegel, Sie haben wieder das Wort.

**Frau Dr. Krumbiegel:** Ja, da würden Head-to-Head-Vergleiche sicherlich helfen. Vielen Dank für die Beantwortung der Frage. Wir haben eine Frage zu dem Auftreten von den behandlungsbedürftigen symptomatischen plexiformen Neurofibromen. Gibt es einen Unterschied bei Kindern bzw. bei Erwachsenen? Tritt das in einer Altersgruppe besonders häufig auf, dass man sagt, okay, jetzt müssen wir mit einem Medikament behandeln? Gibt es einen Unterschied? Können Sie dazu aus der Praxis etwas ableiten? Danke schön.

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

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Plexiforme Neurofibrome sind nach unserem Verständnis kongenital, also von Geburt an da. Es kann sein, dass sie zum Zeitpunkt der Geburt oder im Säuglingsalter noch so klein sind, dass ich sie noch nicht entdecke. Aber vom Ansatz her sind sie schon da.

Zweitens wissen wir, und das ist etwas, was schon mehrfach gesagt worden ist, dass diese plexiformen Neurofibrome ihre höchste Wachstumsrate im Kindesalter haben, also würde ich auch erwarten, dass da am ehesten Symptome, Beschwerden durch das Neurofibrom auftreten und wir deshalb eine Indikation haben, in diesem frühen Alter zu behandeln.

Wenn ich an die Studienergebnisse bei Erwachsenen denke, da war das Thema Schmerzen durch Neurofibrome immer ein großes Thema. Ich kann aus meiner Erfahrung sagen, dass Schmerzen bei Kindern, also Schmerzen durch das Neurofibrom verursacht, eigentlich keine Rolle spielen. Die Patienten, die ich behandle, haben alle möglichen Einschränkungen durch das plexiforme Neurofibrom, aber Schmerzen spielen keine Rolle. Das scheint ein Unterschied zwischen Kindern und Erwachsenen zu sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rosenbaum. – Herr Farschtschi, haben Sie Ergänzungen?

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Wir haben eine große Kohorte von NF-Patienten und über die Jahre viel Erfahrung gesammelt. Wir haben unveröffentlichte Daten, die zeigen, dass ein Teil dieser, wie Herr Rosenbaum gesagt hat, kongenital angelegten Tumoren im Kindesalter asymptomatisch ist, aber im Verlauf von Adoleszenz und Erwachsenenalter symptomatisch werden kann. Grundsätzlich sind erwachsene Patienten häufiger symptomatisch als Kinder, auch wenn diese Tumoren vorher asymptomatisch waren. Das heißt, diese Tumoren verändern sich, und das liegt sicherlich auch an dem Wachstum.

Was bei Erwachsenen sehr prominent hinzukommt, was gerade im Zusammenhang mit Schmerz beachtet werden muss, das ist die maligne Transformation, die durch die MEK-Inhibition nach allem, was wir wissen, nicht adäquat behandelt wird. Insofern muss man, wenn Schmerzen neu auftreten oder neurologische Funktionsstörungen relativ rasch auftreten, immer die maligne Transformation ausschließen. Ansonsten sehe ich in der Indikationsstellung per se keine große Unterscheidung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Farschtschi. – Ich habe gerade gesehen, um 13:39 Uhr hatte sich Frau Uhl dazu gemeldet. Ich weiß nicht, ob sich das auf die Frage von Herrn Jantschak oder auf die Fragen von Frau Krumbiegel bezog. Frau Uhl, ich gebe Ihnen das Wort.

**Frau Dr. Uhl (SpringWorks Therapeutics):** Das hat sich erledigt. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Krumbiegel, bitte.

**Frau Dr. Krumbiegel:** Noch eine letzte Frage: Wir möchten gerne wissen, wie der Stellenwert von Mirdametinib aktuell in der Versorgung ist und welche Kriterien am Ende dazu führen, dass man die Therapie mit Mirdametinib beginnt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Rosenbaum, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Bei den Patienten, die wir zum Beispiel mit Selumetinib behandeln, die darunter gut laufen, wenig oder keine Nebenwirkungen, ein gutes Ansprechen haben, würde ich persönlich keinen Grund sehen, an der Therapie irgendetwas zu ändern, also never change a winning team. Bei den anderen Patienten, bei denen ich Nebenwirkungen oder ein fehlendes Ansprechen habe, das wäre ein Grund umzusetzen. Der große Vorteil von Mirdametinib ist die Verfügbarkeit als Suspension. Das heißt, wenn ich ein zweijähriges Kind habe, müssen wir nicht darüber reden, dass die Kinder keine Kapsel schlucken können. Das heißt, da wäre klar Mirdametinib im Vorteil, oder bei Patienten, die eine Schluckstörung haben, oder, so haben wir das hier bei einem Patienten gemacht, der mit einer Magensonde versorgt werden musste. Sie können eine Kapsel nicht über eine Magensonde verabreichen, das geht nicht. Das wären klare Kriterien, die für einen Wechsel sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rosenbaum. – Herr Dr. Farschtschi, bitte.

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Vielleicht noch ergänzend das Altersspektrum zwei bis drei Jahre, wofür Selumetinib nicht zugelassen ist, und wie vorhin von mir angesprochen, die potenziellen Interaktionen von Selumetinib mit anderen Medikamenten. Ansonsten gibt es für Neueinstellungen keine klare Ratio, das eine oder das andere zu bevorzugen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Farschtschi. – Frau Krumbiegel, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Krumbiegel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ziegler, bitte.

**Frau Ziegler:** Ich habe zwei methodische Fragen an den pU. Die erste Frage: Sie haben wie schon besprochen, zum manuellen Muskeltest, kurz MMT, und zum Six-Minute-Walking-Test umfangreiche Informationen zur Durchführung nachgereicht. Was wir aber diesen Nachreichungen noch nicht entnehmen konnten, ist, ob das durchführende Personal regelmäßige Schulungen bezüglich des MMT und des Six-Minute-Walking-Tests erhalten hat. Zudem liegen uns weiterhin keine Informationen zur Validität des MMT im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Wir wollten nachfragen, ob Schulungen des Personals stattgefunden haben und ob Sie gegebenenfalls Validierungsstudien vorliegen haben, die Sie uns nachreichen könnten in Bezug auf den MMT bei NF1 im vorliegenden Anwendungsgebiet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Saber, bitte.

**Frau Dr. Saber (SpringWorks Therapeutics):** Das ist korrekt. Wir haben die weiterführenden Informationen mit der Stellungnahme eingereicht. Hierbei handelt es sich um den Functional Assessments Report. In diesem Bericht sind alle relevanten Informationen rund um den Endpunkt bezüglich Schulungen, aber auch Validierung enthalten. Alles, was dort vorliegt, ist die Information, die uns aktuell zur Verfügung steht. Weitere Informationen liegen uns über den Functional Assessments Report nicht vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Saber. – Frau Ziegler, bitte.

**Frau Ziegler:** Haben Sie Validierungsstudien zum MMT vorliegen, oder würde das auch in diesem Functional Assessment Report stehen, wenn Sie etwas hätten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Saber, bitte.

**Frau Dr. Saber (SpringWorks Therapeutics):** Wenn, dann wären sie ebenfalls im Functional Assessment Report. Alles andere haben wir mit dem Dossier eingereicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ziegler, weitere Frage?

**Frau Ziegler:** Dann zur zweiten Frage: Im SAP schreiben Sie, dass zu erwarten ist, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten, die ein Ansprechen zeigt, dies bis spätestens Zyklus 13 tun wird, wobei die mediane Zeit bis zum Ansprechen zwischen Zyklus 9 und 5 erwartet wurde. Wir haben uns gefragt, worin Sie diese Annahme begründen. Basiert diese auf vorangegangenen Studien zu Mirdametinib? Könnten Sie dazu genauer ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Saber, bitte,

**Frau Dr. Saber (SpringWorks Therapeutics):** Der Zeitpunkt Zyklus 13 und die Annahmen sind in Zusammenarbeit bzw. in Abstimmung mit der FDA entstanden. Hierbei hat es im Zulassungsprozess Vorgespräche gegeben. Die FDA bestand darauf, dass die patientenberichteten Endpunkte zu einem spezifischen Zeitpunkt gemessen und nicht die Veränderungen über alle Zeitpunkte hinweg dargestellt werden. Darauf basieren die Annahmen und die Erfahrungen, dass zu Zyklus 13, wie Sie schon gesagt haben, die Effekte zu erwarten sind. In der Studie ReNeu hat sich bestätigt, dass die meisten Ansprechen noch vor Zyklus 13 stattgefunden haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Saber. – Frau Ziegler, bitte.

**Frau Ziegler:** Das mit der FDA, dass ein spezifischer Zeitpunkt festgelegt werden sollte, das haben wir in Ihren Unterlagen gesehen. Wir haben uns nur gefragt, warum die Wahl auf Zyklus 13 fiel, ob es vorab irgendwelche Informationen oder Studien gab, anhand derer dieser Zeitpunkt ausgewählt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Saber, können Sie dazu etwas sagen?

**Frau Dr. Saber (SpringWorks Therapeutics):** Meines Wissens nach hat es hier keine Vorabstudien für die Auswahl von Zyklus 13 gegeben. Die FDA empfahl, dass Patienten ab

Beginn des Ansprechens ausreichend lange nachbeobachtet werden sollten. Die Empfehlung war zwölf Monate, und dies entspricht den 13 Zyklen. Daher fiel die Wahl ebenfalls auf Zyklus 13.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Saber. – Abgeleitet von den zwölf Monaten. Frau Ziegler, bitte.

**Frau Ziegler:** Vielen Dank. Darf ich eine dritte Frage stellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, selbstverständlich.

**Frau Ziegler:** In der Nutzenbewertung wird kritisiert, dass für die Auswahl der Zielläsion keine genauen Kriterien genannt werden. In der Stellungnahme beschreiben Sie, dass in der Regel eine spezifische Tumoraläsion maßgeblich für die Hauptsymptomatik verantwortlich ist und dass diese als Zielläsion ausgewählt wurde. Können Sie Angaben dazu machen, inwieweit die Teilnehmenden der Studie eventuell weitere plexiforme Neurofibrome aufwiesen, die ebenfalls klinisch relevante Symptome verursachten?

In dem Zuge eine Frage an die Kliniker: Kann man davon ausgehen, wenn sich die Zielläsion durch das Medikament verkleinert, dass andere eventuell zusätzlich bestehende Neurofibrome auch kleiner werden? Oder könnten diese gegebenenfalls parallel weiter wachsen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zuerst für den pU Frau Saber, bitte.

**Frau Dr. Saber (SpringWorks Therapeutics):** Im Rahmen der Studie wurden vor allem die das klinisch relevanteste plexiforme Neurofibrom untersucht, da dies, wie Frau Osowski im Eingangsstatement erwähnt hat, die PN ist die, die Symptomatik trägt. Das heißt, diese PN ist relevant für die nach außen tragenden Symptome der Patienten. Daher wurde im Rahmen der Studie für die langfristige Reproduzierbarkeit der Daten die am klinisch relevanteste PN gemessen und diese im Laufe der Studie weiter beobachtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Saber. – Der zweite Frageteil ging an die Kliniker. Herr Professor Rosenbaum, bitte.

**Herr Prof. Dr. Rosenbaum (Sana Kliniken Duisburg):** Da Mirdametinib und die anderen MEK-Inhibitoren letztendlich an der molekularen Grundlage, an dem molekularen Defekt angreifen, der die Ursache für die Neurofibromentstehung ist, gehe ich davon aus, dass alle Neurofibrome, alle plexiformen Neurofibrome kleiner werden und auf das Medikament ansprechen. Im Gegenteil, wenn ich ein großes Konglomerat aus verschiedenen Neurofibromanteilen habe und ein kleiner Anteil spricht nicht an, fände ich das sehr verdächtig, und das würde bei mir zu der Frage führen, was da los ist. Ist vielleicht dieser Anteil bösartig, oder gibt es einen anderen Grund, warum der nicht anspricht? Prinzipiell würde ich davon ausgehen, dass alles anspricht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rosenbaum. – Herr Dr. Farschtschi, bitte.

**Herr PD Dr. Farschtschi (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf):** Ergänzend muss man darauf hinweisen, wie heterogen diese plexiformen Neurofibrome sind. Es sind keine Tumoren, die man eins zu eins zwischen Patienten und innerhalb eines Patienten vergleichen kann. Mittlerweile gibt es ganz solide klinische Erfahrungen, welche gut und welche vielleicht nicht so gut ansprechen. Diffuse zum Beispiel sprechen möglicherweise nicht so gut an. Aber insbesondere Patienten mit einer hohen internen Tumoralast entlang der Wirbelsäule, einer sogenannten spinalen Neurofibromatose, und das wurde schon mehrfach international berichtet, auch wir haben Fallberichte dazu vorgelegt, sprechen offensichtlich sehr gut an.

Da ist es explizit so, dass alle Neurofibrome ein Ansprechen zeigen, nicht nur eine ausgewählte Zielläsion. Die Beschwerden der Patienten kommen unter anderem daher, dass sich multisegmental an vielen Nervenwurzeln und mit Druck auf das Myelon Tumolvolumen

problematisch zeigt. Hier sind die MEK-Inhibitoren insbesondere in Abgrenzung zu den sehr limitierten chirurgischen Optionen eine große Hilfe. Insofern gehen wir klar davon aus, dass alle Tumormassen behandelt werden.

Andersherum aber ist es volumetrisch wahnsinnig schwierig, große Tumormassen komplett zu erfassen. Volumetrie ist wahnsinnig zeitaufwendig, das dauert oft Stunden. Insofern ist es etwas, das für die Verlaufskontrollen eine gewisse Herausforderung darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Farschtschi. – Frau Ziegler, Frage beantwortet?

**Frau Ziegler:** Ja, die Fragen sind beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? Ich sehe keine mehr. Dann gebe ich Frau Dr. Osowski die Gelegenheit, die letzte Dreiviertelstunde Revue passieren zu lassen. Frau Osowski, bitte.

**Frau Dr. Osowski (SpringWorks Therapeutics):** Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen! Sehr geehrte Herren! Herzlichen Dank für die Möglichkeit, den Zusatznutzen von Mirdametinib zu unterstreichen. Ich hoffe, wir haben alle Fragen ausgeräumt. Ich denke, wir haben das. Mirdametinib als erste zugelassene Therapie für Kinder ab zwei Jahren und Erwachsene mit inoperablen plexiformen Neurofibromen bewirkt eine eindrucksvolle und oft sichtbare Reduktion der Tumorlast, die zur Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte führt. Die Patienten nehmen diese Veränderungen direkt wahr. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die beiden Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das diskutieren, was hier besprochen worden ist. Ich beende damit diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13:57 Uhr