



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Mirdametinib (D-1246)

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 Mirdametininib-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 entdeckte. 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 Tumorläsion 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 Tumorlast 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