

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirdametinib (Ezmekly®)

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.09.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	29
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	31

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Ergebnisse der Studie ReNeu (MEK-NF-201).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	29

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
6MWD	<i>6-Minute Walk Distance</i>
6MWT	<i>6-Minute Walk Test (6-Minuten-Gehtest)</i>
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	<i>Best Supportive Care</i>
CR	<i>Complete Response</i> (Vollständiges Ansprechen)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DCR	<i>Disease Control Rate</i> (Krankheitskontrollrate)
DOR	<i>Duration of Response</i> (Dauer des Ansprechens)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittelagentur)
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	<i>Konfidenzintervall</i>
KOF	Körperoberfläche
LLN	<i>lower limit of normal</i>
LS	<i>Least Square</i>
LTFU	<i>Long-Term Follow-Up</i>
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MEK	<i>Mitogen-activated protein kinase kinase</i> (auch: <i>MAPK/ERK kinase</i> ; Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase)
MEKi	MEK1/2-Inhibitor
MRC	<i>Medical Research Council</i>
MW	<i>Mittelwert</i>
NE	<i>Not Evaluable (nicht berechenbar)</i>
NF	Neurofibromatose
NF1	Neurofibromatose Typ 1
NRS-11	<i>Numeric Rating Scale-11</i>
ODD	<i>Orphan Drug Designation</i> (Status als Arzneimittel für seltene Krankheiten)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ORR	<i>Objective Response Rate</i> (Objektive Ansprechraten)
PD	<i>Progressive Disease</i> (Krankheitsprogression)
PedsQL	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>
PFS	<i>Progression-Free Survival</i> (Progressionsfreies Überleben)
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGIS	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PII	<i>Pain Interference Index</i>
PN	Plexiformes Neurofibrom
P-OMAQ	<i>Pediatric Oral Medicines Acceptability Questionnaire</i>
PR	<i>Partial Response</i> (Partielles Ansprechen)
PROMIS	<i>Patient-Reported Outcomes Measurement Information System</i>
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
REiNS	<i>Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis</i>
RPED	<i>Retinal Pigment Epithelium Detachment</i> (Pigmentepithelabhebung)
RVO	<i>Retinal Vein Occlusion</i> (Netzhautvenenverschluss)
SD	<i>Stable Disease</i> (Stabile Erkrankung)
SD	<i>Standardabweichung</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	<i>System Organ Class</i> nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTP	<i>Time to Progression</i> (Zeit bis zur Progression)
TTR	<i>Time to Response</i> (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Anschrift:	SpringWorks Therapeutics Ireland Limited 70 Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, D02 R296, Co. Dublin, Ireland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	SpringWorks Therapeutics Ireland Limited
Anschrift:	SpringWorks Therapeutics Ireland Limited 70 Sir John Rogerson's Quay, Dublin 2, D02 R296, Co. Dublin, Ireland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Mirdametinib
Handelsname:	Ezmekly®
ATC-Code:	L01EE05
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50229
Pharmazentralnummer (PZN)	19872180 19872168 19872151
ICD-10-GM-Code	Q85.0 D36.1
Alpha-ID	I12181, I75394, I9189, I14831, I65027, I14829, I117826, I130442, I130441, I117885, I117827, I117884, I9188, I66259, I75754, I14830, I79585, I134377

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Mirdametinib als Monotherapie wird angewendet für die Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren.	17.07.2025	A

a: Angabe „A“ bis „Z“. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische, inoperable plexiforme Neurofibrome (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren	Nicht zutreffend.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstrichung zu markieren. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Mirdametinib hat am 25.07.2019 eine Orphan Drug Designation (ODD) (EU/3/19/2184) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) erhalten, welche durch die Europäische Kommission bestätigt wurde. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der Zusatznutzen von Mirdametinib durch die Zulassung und Einordnung als Orphan Drug als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) sind nicht zu erbringen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Mirdametinib wurde als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (*Orphan Drug*) zugelassen. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Für die Nutzenbewertung von Mirdametinib werden patientenrelevante Endpunkte in den Zielgrößen Mortalität, Morbidität Lebensqualität und Sicherheit vorgelegt. Die für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens vorgelegten Ergebnisse aus der Studie ReNeu zum von der EMA angeforderten Datenschnitt vom 12. Juni 2024 werden in Tabelle 1-7 zusammengefasst.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der bewertungsrelevanten Ergebnisse der Studie ReNeu (MEK-NF-201)

Dimension Endpunkt	Mirdametinib Effektmaß [95 %-KI], p-Wert
Morbidität: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen	
Tumoransprechen	
Veränderung des Tumорvolumens	<p><i>Mittlere Veränderung zu Zyklus 24 (%):</i> LS Mean: -32,46 [-38,95; -25,96], p < 0,0001</p> <p><i>Mittlere Veränderung zu Zyklus 52 (%):</i> LS Mean: -47,14 [-64,95; -29,32], p < 0,0001</p> <p><i>Verringerung des Tumорvolumens gegenüber Baseline (Anzahl der Patienten %):</i> Jede Verringerung des Tumорvolumens: 92/114 (80,7 %) Verringerung des Tumорvolumens ≥ 20 %: 72/114 (63,2 %) Verringerung des Tumорvolumens ≥ 40 %: 59/114 (51,8 %) Verringerung des Tumорvolumens ≥ 60 %: 29/114 (25,4 %) Verringerung des Tumорvolumens ≥ 80 %: 8/114 (7 %)</p>
Veränderung des Tumорvolumens bei Patienten mit Entstellungen	<p><i>Mittlere Veränderung zu Zyklus 24 (%):</i> LS Mean: -28,89 [-38,04; -19,74], p < 0,0001</p> <p><i>Mittlere Veränderung zu Zyklus 48 (%):</i></p>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Mirdametinib Effektmaß [95 %-KI], p-Wert
	LS Mean: -43,02 [-58,69; -27,35], p < 0,0001
ORR	<p><i>Anteil der Patienten mit einer bestätigten Verringerung des Tumorvolumens von ≥ 20 % zum Ende der Behandlungsphase zu Zyklus 24, n (%):</i> 58 (50,9) [41,3; 60,4]</p> <p><i>Bestes bestätigtes objektives Ansprechen (Anzahl der Patienten %):</i> Vollständiges Ansprechen: 0/114 (0 %) Partielles Ansprechen: 58/114 (50,9 %) Stabile Erkrankung: 43/114 (37,7 %) Krankheitsprogression: 3/114 (2,6 %) NE: 10/114 (8,8 %)</p>
DOR	<p><i>Dauer des Ansprechens (Monate):</i> Median: NE [NE; NE]</p> <p><i>Anhaltendes Ansprechen (Geschätzte Kaplan-Meier-Rate, [95 %-KI]):</i> Nach 8 Monaten: 0,98 [0,88; 1,00] Nach 12 Monaten: 0,98 [0,88; 1,00] Nach 16 Monaten: 0,98 [0,88; 1,00] Nach 20 Monaten: 0,98 [0,88; 1,00] Nach 24 Monaten: 0,98 [0,88; 1,00]</p>
TTR	<p><i>Zeit bis zum Ansprechen (Monate):</i> Median [95 %-KI]: 7,80 [4,3; 11,5]</p> <p><i>Zeitpunkt des ersten bestätigten Ansprechens (Anzahl der Patienten %):</i> Zyklus 5: 24/53 (45,3 %) Zyklus 9: 7/53 (13,2 %) Zyklus 13: 10/53 (18,9 %) Zyklus 17: 6/53 (11,3 %) Zyklus 21: 6/53 (11,3 %)</p>
DCR	<p><i>Anzahl der Patienten, n (%):</i> 101 (88,6) [81,3; 93,8]</p>
TPP	<p><i>Zeit bis zur Progression (Monate):</i> Median: NE [NE; NE]</p>
PFS	<p><i>Anzahl der Patienten mit PFS-Ereignis, n (%):</i> 18/114 (15,8 %)</p> <p><i>Patienten mit anhaltendem PFS (Geschätzte Kaplan-Meier-Rate, [95 %-KI]):</i> Nach 8 Monaten: 0,94 [0,87; 0,97] Nach 12 Monaten: 0,88 [0,79; 0,93] Nach 16 Monaten: 0,85 [0,76; 0,91] Nach 20 Monaten: 0,83 [0,73; 0,89] Nach 24 Monaten: 0,81 [0,71; 0,88]</p>
Symptomansprechen: Schmerz	
NRS-11	<i>Mittlere Veränderung des Scores zu Zyklus 24:</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Mirdametinib Effektmaß [95 %-KI], p-Wert
	LS Mean: -1,28 [-1,68; -0,87], p < 0,001 <i>Responder insgesamt während der Behandlungsphase, Anzahl der Patienten, n (%):</i> Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 38/95 (40,0 %) Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 4/95 (4,2 %)
PII	<i>Mittlere Veränderung des Scores zu Zyklus 24:</i> LS Mean: -0,61 [-0,88; -0,34], p < 0,001 <i>Responder insgesamt während der Behandlungsphase, Anzahl der Patienten, n (%):</i> Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 33/105 (31,4 %) Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 8/105 (7,6 %)
Symptomansprechen: Motorik	
PROMIS	<i>Responder insgesamt während der Behandlungsphase bis Zyklus 24, Anzahl der Patienten, n (%):</i> <u>Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten (nur pädiatrisch):</u> Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: selbstberichtet: 2/3 (66,7 %); proxyberichtet: 3/4 (75,0 %) Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: selbstberichtet: 0; proxyberichtet: 0 <u>Mobilität (nur pädiatrisch):</u> Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: selbstberichtet: 3/7 (42,9 %); proxyberichtet: 4/10 (40,0 %) Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: selbstberichtet: 0; proxyberichtet: 0 <u>Physische Funktionsfähigkeit (nur Erwachsene):</u> Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 4/23 (17,4 %) Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 3/23 (13,0 %)
Muskelpower	<i>Mittlere Verbesserung des MRC-Scores zu Zyklus 24:</i> MW (SD): 7,3 % (14,82) <i>Mittlere Verbesserung der Dynamometer-Messung zu Zyklus 24:</i> MW (SD): 25,2 % (35,96)
Symptomansprechen: Allgemeiner Gesundheitszustand	
PGIS	<i>Responder insgesamt während der Behandlungsphase bis Zyklus 24, Anzahl der Patienten, n (%):</i> Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung: 41/105 (39,0 %) Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung: 9/105 (8,6 %)
PGIC	<i>Responder insgesamt während der Behandlungsphase bis Zyklus 24, Anzahl der Patienten, n (%):</i> Patienten mit einer klinisch relevanten Verbesserung: 64/105 (61,0 %) Patienten mit einer klinisch relevanten Verschlechterung: 3/105 (2,9 %)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dimension Endpunkt	Mirdametinib Effektmaß [95 %-KI], p-Wert
6MWT	<i>Mittlere 6MWD (Meter):</i> <i>zu Baseline:</i> 413,0 <i>Zyklus 24:</i> 426,1
Lebensqualität: Zusatznutzen nicht quantifizierbar	
PedsQL	<p><i>Mittlere Veränderung des Gesamtscores zu Zyklus 24:</i> LS Mean: 2,19 [-1,27; 5,66], p = 0,215</p> <p><i>Mittlere Veränderung des Gesamtscores zu Zyklus 52:</i> LS Mean: 1,41 [-3,07; 5,88], 0,537</p> <p><i>Responder insgesamt zum Ende der Behandlungsphase zu Zyklus 24,</i> <i>Anzahl der Patienten, n (%):</i></p> <p>Körperliche Funktionsskala Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 16/108 (14,8 %) Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 11/108 (10,2 %)</p> <p>Emotionale Funktionsskala Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 16/108 (14,8 %) Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 9/108 (8,3 %)</p> <p>Soziale Funktionsskala Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 10/108 (9,3 %) Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 15/108 (13,9 %)</p> <p>Schulische/berufliche Funktionsskala Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 18/108 (16,7 %) Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 9/108 (8,3 %)</p> <p>Gesamtscore Verbesserung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 11/108 (10,2 %) Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite: 8/108 (7,4 %)</p>
Sicherheit^a: Zusatznutzen nicht quantifizierbar	
UE	<p><i>Patienten mit mindestens einem UE:</i> 114/114 (100 %)</p> <p><i>Mindestens 1 UE mit CTCAE-Grad ≥ 3:</i> 40/114 (35,1 %)</p> <p><i>Mindestens 1 UE mit CTCAE-Grad ≥ 4:</i> 7/114 (6,1 %)</p> <p><i>Mindestens 1 UE mit CTCAE-Grad ≥ 5:</i> 1/114 (0,9 %)</p>
SUE	<p><i>Patienten mit mindestens einem SUE:</i> 22/114 (19,3 %)</p> <p><i>davon Todesfälle:</i> 1/114 (0,9 %)</p>
UESI	<p><i>Patienten mit mindestens einem UESI:</i> 37/114 (32,5 %)</p> <p><i>UESI mit CTCAE-Grad ≥ 3:</i> 14/114 (12,3 %)</p> <p><i>Schwerwiegende UESI:</i> 1/114 (0,9 %)</p>
Therapieabbrüche aufgrund von UE	20/114 (17,5 %)
<p>a: Absolute und relative Häufigkeiten umfassen die Behandlungsphase und die LTFU-Phase bis zum Datenschnitt 12.06.2024</p> <p>NE: Keine Bestimmung möglich. Hierunter fallen auch Patienten ohne MRT-Untersuchungen nach Baseline.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>	

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie ReNeu nicht als Endpunkt präspezifiziert. Die Anzahl der Todesfälle wurde im Zusammenhang mit unerwünschten Ereignissen erhoben. Während der Studie gab es einen Todesfall. Dieser stand in Zusammenhang mit COVID-19 und wurde daher als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

Für die Zielgröße Mortalität wird daher formal kein Zusatznutzen für Mirdametinib abgeleitet.

Morbidität

Tumoransprechen

Die für die Neurofibromatose Typ 1 (NF1) charakteristischen plexiformen Neurofibrome (PN) sind durch ein geflechtartiges, fortschreitendes, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum gekennzeichnet, können sich auf umliegendes Gewebe ausdehnen und eine enorme Größe erreichen. Daraus resultieren schwere neurologische Funktionsstörungen, funktionelle Beeinträchtigungen, Schmerzen und z. T. deutlich sichtbare Deformationen. Für die Patienten bedeutet dies eine hohe Krankheitslast und eine stark eingeschränkte Lebensqualität. Zur Veranschaulichung sei hier auf die Abbildungen in Modul 3 dieses Dossiers verwiesen.

Die Tumoren können bereits mit der Geburt vorhanden sein und nehmen mit steigendem Alter an Größe zu, wobei das schnellste Wachstum typischerweise bei jüngeren Kindern zu beobachten ist. Obwohl die Wachstumsgeschwindigkeit der PN oft altersabhängig ist und mit steigendem Alter eher abnimmt, gibt es nach Aussage der klinischen Experten keine Spontanremission der PN. Im Erwachsenenalter treten bei einer großen Anzahl der Patienten chronische Beschwerden als direkte Folge des Tumorwachstums auf.

Aufgrund dieser besonderen Bedeutung des Tumorwachstums auf die Morbidität und Lebensqualität der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA in der Vergangenheit die mittels MRT-basierter Tumorvolumetrie bestimmte Veränderung des Tumorvolumens als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt. Im aktuellen Beschluss zu Selumetinib stellt der G-BA fest, dass eine Reduktion des Tumorvolumens im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich als Therapieziel zu betrachten sei. Außerdem stelle das Volumen der PN die relevante Ausprägung der Erkrankung und die Ursache für die bestehende Morbidität dar. Im letzten Beratungsverfahren zu Mirdametinib im vorliegenden Anwendungsgebiet mit Gespräch am 15. Mai 2025 bekräftigt der G-BA erneut seine Einschätzung, dass „[a]ufgrund der teilweise äußereren Sichtbarkeit der Tumoren, die sich in deutlich sichtbaren Entstellungen manifestieren können, aber auch durch Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumore, [...] eine Reduktion des Tumorvolumens als patientenrelevantes Ereignis erachtet [wird]“.

Veränderung des Tumorvolumens

In der Studie ReNeu wurde unter der Behandlung mit Mirdametinib zu allen Beobachtungszeitpunkten eine statistisch signifikante Verringerung des mittleren Tumorvolumens beobachtet. Zum Ende der Behandlungsphase zu Zyklus 24 betrug die mittlere

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verringerung des Tumorvolumens 35,3 % gegenüber Baseline (LS Mean [95-%-KI]: -32,46 [-38,95; -25,96], p < 0,0001). Dieser Effekt setzte sich in der LTFU-Phase kontinuierlich fort. Zum aktuellen Datenschnitt vom 12. Juni 2024 konnte für Zyklus 52 eine statistisch signifikante Reduktion des Tumorvolumens von 43,5 % gezeigt werden (LS Mean [95-%-KI]: -47,14 [-64,95; -29,32], p < 0,0001).

Bei Patienten mit Entstellungen wurde ebenfalls zu allen Beobachtungszeitpunkten eine statistisch signifikante Verringerung des Tumorvolumens beobachtet. Zum Ende der Behandlungsphase zu Zyklus 24 betrug die mittlere Verringerung des Tumorvolumens 34,5 % gegenüber Baseline (LS Mean [95-%-KI]: -28,89 [-38,04; -19,74], p < 0,0001). Dieser Effekt setzte sich in der LTFU-Phase kontinuierlich fort. Zum aktuellen Datenschnitt vom 12. Juni 2024 konnte für Zyklus 48 eine statistisch signifikante Reduktion des Tumorvolumens von 53,9 % gezeigt werden (LS Mean [95-%-KI]: -43,02 [-58,69; -27,35], p < 0,0001).

Zur Verdeutlichung der Relevanz für die Patienten soll hier ebenfalls auf die absolute Veränderung der Tumorvolumina hingewiesen werden. Das mittlere Tumorvolumen betrug 354,2 ml zu Baseline. Zu Zyklus 48 waren es im Mittel 195,6 ml weniger (LS Mean [95-%-KI]: -137,03 [-199,47; -74,58], p < 0,0001). Bei den Patienten mit Tumoren in sichtbaren Körperregionen, die nicht mit Bekleidung bedeckt werden können, betrug das mittlere Tumorvolumen zu Baseline sogar 397,2 ml. Bei diesen Patienten konnte das Tumorvolumen zu Zyklus 48 im Mittel um 192,6 ml reduziert werden (LS Mean [95-%-KI]: -138,27 [-187,22; -89,33], p < 0,0001).

Unter der Behandlung mit Mirdametinib wurde bei insgesamt 80,7 % der Patienten eine Verringerung des Tumorvolumens beobachtet. Eine Verringerung des Tumorvolumens 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 Tumorvolumens von 80 % oder mehr wurde bei 7,0 % der Patienten beobachtet. Die Zeit bis zur besten prozentualen Verringerung des Tumorvolumens gegenüber Baseline betrug im Median 15,64 Monate.

Vor dem Hintergrund der oben beschriebenen direkten Folgen des Tumorwachstums auf die Morbidität der Patienten stellen die gezeigten Ergebnisse unter der Behandlung mit Mirdametinib eine spürbare Verbesserung dar. Insbesondere für erwachsene Patienten, für die bisher im Rahmen einer auf *Best Supportive Care* (BSC) beschränkten Therapie keine derartige Tumorreduktion oder -stabilisierung erreicht werden konnte, stellt dies eine entscheidende Erweiterung der Therapieoptionen dar.

Weitere Endpunkte zum Tumoransprechen

Die Objektive Ansprechraten (ORR) betrug unter Mirdametinib 50,9 % ([95-%-KI]: [41,3; 60,4]). Bei weiteren 37,7 % der Patienten verlief die Erkrankung stabil. Die Zeit bis zum Ansprechen betrug im Median 7,80 Monate ([95-%-KI]: [4,3; 11,5]). Bei 45,3 % der Patienten mit bestätigtem objektiven Ansprechen wurde dieses bereits zu Behandlungszyklus 5 beobachtet. Das Ansprechen unter Mirdametinib war langanhaltend. Die nach Kaplan-Meier-Verfahren geschätzte Wahrscheinlichkeit für ein anhaltendes Ansprechen nach 24 Monaten betrug 98 %.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unter der Behandlung mit Mirdametinib betrug die Krankheitskontrollrate 88,6 % ([95 %-KI]: [81,3; 93,8]), definiert als der Anteil der Patienten mit einem besten objektiven Ansprechen der Kategorien SD, PR oder CR gemäß Kriterien nach *Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis* (REiNS). Diese hohe Krankheitskontrollrate ist für die Patienten von erheblicher Bedeutung, da sie auf eine effektive Stabilisierung oder Verbesserung der Erkrankung hinweist. Insbesondere bei symptomatischen, inoperablen PN trägt die Kontrolle der Krankheitsprogression wesentlich zur Linderung der Symptome bei. Dies umfasst eine Reduktion von Schmerzintensität und schmerzbedingten Beeinträchtigungen im Alltag sowie eine Verbesserung der Motorik und des allgemeinen Gesundheitszustands.

In der Studie ReNeu trat bis zum aktuellen Datenschnitt vom 12. Juni 2024 bei 15,8 % der Patienten ein Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS)-Ereignis auf (Krankheitsprogression oder Tod). Der berichtete Todesfall stand in Zusammenhang mit COVID-19 und wurde daher als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet. Die nach Kaplan-Meier-Verfahren geschätzte Wahrscheinlichkeit für einen Krankheitsverlauf ohne PFS-Ereignis beträgt nach 8 Monaten 94 % und nach 24 Monaten noch 81 %.

Symptomansprechen: Schmerz

Charakteristisch für NF1-assoziierte PN ist ein geflechtartiges, fortschreitendes, unvorhersehbares und unkontrolliertes Zellwachstum. Diese Tumoren bilden sich an den inneren Nervenscheiden und in der Umgebung von spinalen und peripheren Nerven, können in das umliegende Gewebe infiltrieren und zur Kompression benachbarter Organe und Gewebe führen. Unterschiedliche Studien zeigen, dass 35 – 53 % aller Patienten mit PN an Schmerzen leiden, die oftmals chronisch verlaufen und nur schwer durch therapeutische Maßnahmen zu kontrollieren sind. Da mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich symptomatische Patienten umfasst sind, liegt der Anteil in der Studie ReNeu mit etwa 80 % zu Baseline deutlich höher. Die Patienten müssen mit der Schmerzbelastung leben, was zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität führt.

Für die Beurteilung des Symptomansprechens im Hinblick auf Schmerzen werden in der Studie ReNeu die Endpunkte *Numeric Rating Scale-11* (NRS-11) und *Pain Interference Index* (PII) erhoben. Der G-BA erachtet das Auftreten von Schmerzen, deren Intensität und den Einfluss auf Alltagsaktivitäten als patientenrelevant. Die NRS-11 und der PII werden von der REiNS *International Collaboration* für die Erfassung der Schmerzintensität bei klinischen Studien mit Kindern und Erwachsenen mit NF empfohlen. Der NRS-11 wurde vom G-BA in vergangenen Verfahren in der Indikation NF1 bereits für die Bewertung herangezogen.

Numeric Rating Scale-11 (NRS-11)

Die NRS-11 ist eine validierte, generische 11-Punkte-Skala zur patientenberichteten Bewertung der Schmerzintensität. Patienten wählen eine Zahl auf der Skala von 0 („kein Schmerz“) bis 10 („schlimmster vorstellbarer Schmerz“), die den stärksten Schmerz der letzten 24 Stunden im Bereich des Zieltumors am besten beschreibt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie ReNeu wurde unter der Behandlung mit Mirdametinib zu allen Beobachtungszeitpunkten während der Behandlungsphase eine statistisch signifikante Verringerung der mittels NRS-11-Score ermittelten Schmerzintensität beobachtet (LS Mean [95 %-KI] zu Zyklus 24: -1,28 [1,68; 0,87], p < 0,001). Insgesamt wiesen 40,0 % der Patienten mit vollständig erhobenen Fragebogen eine klinisch relevante Verbesserung der Schmerzintensität (NRS-11) auf. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde hingegen nur bei 4,2 % der Patienten beobachtet.

Pain Interference Index (PII)

Der PII ist ein validiertes, generisches Instrument zur patientenberichteten Erhebung der Auswirkungen von Schmerzen auf relevante Aspekte des täglichen Lebens. Der PII umfasst sechs Fragen, die jeweils auf einer Skala von 0 („überhaupt nicht“) bis 6 („vollständig“) bewertet werden und sich auf die letzten 24 Stunden beziehen.

Unter der Behandlung mit Mirdametinib wurde zu allen Beobachtungszeitpunkten eine statistisch signifikante Verringerung der mittels PII-Score erhobenen Auswirkungen von Schmerzen auf relevante Aspekte des täglichen Lebens erreicht. Zum Ende der Behandlungsphase zu Zyklus 24 betrug die mittlere Verringerung des PII-Scores 0,61 Punkte (LS Mean [95 %-KI]: -0,61 [-0,88; -0,34], p < 0,001). Insgesamt 31,4 % der Patienten mit vollständig erhobenen Fragebogen erreichten eine klinisch relevante Verbesserung im Endpunkt Symptomansprechen Schmerz (PII). Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde hingegen nur bei 7,6 % der Patienten beobachtet.

Symptomansprechen: Motorik

Aufgrund ihrer Größe führen NF1-assoziierte PN häufig zu einer Kompression benachbarter Organe und Gewebe. Dies kann neben chronischen Schmerzen auch Bewegungseinschränkungen und Einschränkungen der Atemfunktion zur Folge haben mit direkten Auswirkungen auf die Alltagsgestaltung und Lebensqualität der Patienten. Die gewählten Erhebungsinstrumente *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS) und Muskelkraft wurden für alle Patienten erhoben, bei denen die Zielläsion zu einer Beeinträchtigung der Motorik oder Muskelschwäche führte. Die PROMIS-Fragebögen der Itembank körperliche Funktionsfähigkeit sind nach Untersuchungen der REiNS *International Collaboration* am besten geeignet für die Erhebung der physischen Funktionsfähigkeit bei NF und werden daher für die Anwendung in klinischen Studien bei NF empfohlen.

PROMIS

Das PROMIS besteht aus validierten, domänen spezifischen Instrumenten zur selbst- und fremdberichteten Erfassung der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die PROMIS-Instrumente verwenden eine Likert-Skala mit Antwortmöglichkeiten von 1 bis 5, wobei höhere Werte eine bessere berichtete physische Fähigkeit darstellen.

Im Endpunkt PROMIS erreichten insgesamt 66,7 % (selbstberichtet) bzw. 75,0 % (proxyberichtet) der pädiatrischen Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

klinisch relevante Verbesserung der Funktionsfähigkeit der oberen Extremitäten. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde für diese Funktionsskala bei keinem Patienten beobachtet.

Für die Funktionsskala Mobilität wurde insgesamt eine klinisch relevante Verbesserung bei 42,9 % (selbstberichtet) bzw. 40,0 % (proxyberichtet) der pädiatrischen Patienten mit vollständig ausgefülltem Fragebogen erreicht. Auch hier wurde keine klinisch relevante Verschlechterung beobachtet.

Für die physische Funktionsfähigkeit wurde insgesamt bei 17,4 % der Erwachsenen eine klinisch relevante Verbesserung erzielt. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde hier bei 13,0 % der Patienten beobachtet.

Muskelkraft

Die Muskelkraft wurde sowohl mit einem vom Sponsor zur Verfügung gestellten Handdynamometer (Model: MicroFET2) als auch anhand der *Medical Research Council (MRC) Muscle Scale* erfasst. Die MRC-Skala erlaubt eine standardisierte Einteilung der Muskelkraft in 6 Kraftgrade auf einer Skala von 0 („Keine sichtbare Muskelkontraktion“) bis 5 („Volle Kraftentwicklung“).

In der Studie ReNeu konnte für den Endpunkt Muskelkraft zum Ende der Behandlungsphase zu Zyklus 24 eine mittlere prozentuale Verbesserung gegenüber Baseline von 7,3 % für den MRC-Score und 25,2 % für die Messung mittels Dynamometer beobachtet werden.

Symptomansprechen: Allgemeiner Gesundheitszustand

Für die Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands werden die Instrumente *Patient Global Impression of Severity (PGIS)* und *Patient Global Impression of Change (PGIC)* sowie der 6-Minuten-Gehtest (*6-Minute Walk Test, 6MWT*) verwendet. Die gewählten Erhebungsinstrumente bilden den Gesundheitszustand unmittelbar ab und werden daher als patientenrelevant angesehen.

Patient Global Impression of Severity (PGIS)

Der PGIS ist ein validierter, generischer Fragebogen zur patientenberichteten Erfassung der allgemeinen Krankheitsschwere in den vorangegangenen 7 Tagen. Er besteht aus einem Item mit einer 4-stufigen Skala von 0 („keine“) bis 3 („schwer“).

Im Verlauf der Behandlungsphase erreichten insgesamt 39,0 % der Patienten mit vollständig erhobenen Fragebogen eine klinisch relevante Verbesserung im Endpunkt PGIS. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde hingegen nur bei 8,6 % der Patienten beobachtet.

Patient Global Impression of Change (PGIC)

Der PGIC ist ein validierter, generischer Fragebogen, um die Veränderung des allgemeinen Gesundheitszustandes während der Behandlung mit der Studienmedikation zu erfassen. Patienten bewerten auf einer 7-stufigen Skala von 0 („sehr viel besser“) bis 3 („sehr viel schlechter“) wie sich ihr allgemeiner Gesundheitszustand seit Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation verbessert hat.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Studie ReNeu erreichten im Verlauf der Behandlungsphase insgesamt 61,0 % der Patienten mit vollständig erhobenen Fragebogen eine klinisch relevante Verbesserung im Endpunkt PGIC. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde bei insgesamt 2,9 % der Patienten beobachtet.

6-Minuten-Gehtest (6MWT)

Der 6-Minuten-Gehtest ist ein standardisiertes und validiertes Instrument zur Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit im Verhältnis zur Allgemeinbevölkerung. Dabei wird die Strecke gemessen, die eine Person innerhalb von 6 Minuten gehend zurücklegen kann.

In der Studie ReNeu konnte zu allen Studienvisiten eine verbesserte mittlere zurückgelegte Gehstrecke gegenüber Baseline beobachtet werden.

Zwischenfazit Morbidität

In der Studie ReNeu wurde unter Mirdametinib eine statistisch signifikante Volumenreduktion der NF-assoziierten PN bei einer langanhaltenden Ansprechdauer erreicht. Das Volumen entstellender PN konnte ebenfalls statistisch signifikant reduziert werden. Gleichzeitig wurde eine statistisch signifikante Verringerung der Schmerzbelastung und -intensität sowie eine Verbesserung der funktionellen Einschränkungen gezeigt. Damit adressiert eine Behandlung mit Mirdametinib die nach Leitlinien und Einschätzung klinischer Experten vorrangigen Therapieziele bei NF-assoziierten PN.

In der Zusammenschau dieser Effekte ergibt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet unter Mirdametinib eine klinisch relevante Verbesserung für die Zielgröße Morbidität. Dies gilt insbesondere für Erwachsene und Kinder zwischen 2 und 3 Jahren, für die vor der Zulassung von Mirdametinib keine zugelassene Therapieoption zur Verfügung stand. Da eine Spontanremission bei NF1 nicht zu erwarten ist, profitieren diese Patienten unter Mirdametinib besonders von einer relevanten Symptomverbesserung, die mit der bisherigen BSC nicht erreicht werden kann (siehe Modul 3 des vorliegenden Nutzendossiers). In der Gesamtschau liegt für die Zielgröße Morbidität ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie ReNeu mit dem Instrument *Pediatric Quality of Life Inventory* (PedsQL) erhoben.

Das PedsQL ist ein standardisiertes, validiertes Instrument für die patientenberichtete Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern, Jugendlichen, jungen Erwachsenen und Erwachsenen. Die PedsQL 4.0 *Generic Core Scales* sind multidimensionale Likert-Skalen, die sowohl für die Selbsteinschätzung als auch für eine Proxybefragung durch Angehörige entwickelt und validiert wurden. Der Fragebogen besteht aus 23 Items, die in eine Gesamtskala sowie 4 Funktionsskalen unterteilt werden: körperliche, emotionale, soziale und schulische/berufliche Funktionsskala. Die Antwortmöglichkeiten bestehen aus einer Skala von 0 bis 4, wobei ein höherer Wert ein besseres Ergebnis darstellt. Das PedsQL wurde entweder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

über den patientenberichteten Fragebogen oder, wo dies erforderlich war, über eine Proxyberichterstattung durch Eltern oder gesetzliche Vertreter erhoben.

In der Studie ReNeu zeigt sich für den Gesamtscore des PedsQL zum Ende der Behandlungsphase eine leichte Verbesserung gegenüber Baseline (75,80/100 Punkte vs. 71,22/100 Punkte zu Baseline). Die Werte der körperlichen Funktionsskala verbesserten sich von 67,14/100 Punkten zu Baseline auf 73,87/100 Punkte zu Zyklus 24. Für die emotionale Funktionsskala verbesserten sich die Werte von 71,43/100 Punkten zu Baseline auf 76,64/100 Punkte zu Zyklus 24 und für die schulische/berufliche Funktionsskala von 68,16/100 Punkten zu Baseline auf 73,55/100 Punkte zu Zyklus 24. Für die soziale Funktionsskala sind die Werte am Ende der Behandlungsphase vergleichbar mit denen zu Baseline. Im Verlauf der Behandlungsphase sind jedoch auch hier leichte Verbesserungen zu beobachten.

Eine klinisch relevante Verbesserung erreichten 10,2 % der Patienten für den PedsQL-Gesamtscore zum Ende der Behandlungsphase. Eine klinisch relevante Verschlechterung wurde bei 7,4 % der Patienten für den PedsQL-Gesamtscore zum Ende der Behandlungsphase beobachtet.

In der Gesamtschau lässt sich für die Zielgröße Lebensqualität ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Sicherheit

Unter der Behandlung mit Mirdametinib wurden überwiegend leichte bis moderate unerwünschte Ereignisse (UE) beobachtet. Bei 35,1 % der Patienten wurden UE mit einem Schweregrad ≥ 3 nach *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) beobachtet. Schwerwiegende UE traten bei 19,3 % der Studienteilnehmer auf. Die Studienmedikation wurde bei 17,5 % der Studienteilnehmer aufgrund von UE abgebrochen. Die häufigsten Gründe hierfür waren Dermatitis akneiform (4,4 %) und Diarröhö (4,4 %). Während der Studie gab es einen Todesfall. Dieser stand in Zusammenhang mit COVID-19 und wurde daher als nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend bewertet.

Die häufigsten beobachteten UE nach SOC waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes und Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die bei 90,4 % bzw. 80,7 % der Patienten auftraten. Die häufigsten berichteten PT waren Dermatitis akneiform bei 60,5 % und Diarröhö bei 57,9 % der Patienten. Bei 5,3 % der Patienten trat eine Dermatitis akneiform vom Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE auf.

Insgesamt wurden bei 32,5 % der Studienteilnehmer mindestens ein UESI beobachtet. UESI vom Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE bei 12,3 % und schwerwiegende UESI bei 0,9 % der Patienten. Die häufigsten berichteten UESI vom Schweregrad ≥ 3 nach CTCAE sind Dermatitis akneiform mit 5,3 % und Diarröhö mit 2,6 % der Patienten. Als schwerwiegende UESI wurde ein Netzhautvenenverschluss bei einem Patienten berichtet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt entspricht Mirdametinib dem üblichen Sicherheitsprofil der MEK-Inhibitoren und wird sowohl von Erwachsenen als auch von Kindern gut vertragen. Die berichteten UE stehen im Einklang mit der Fachinformation und konnten im Rahmen der Behandlung in der Regel gut kontrolliert werden.

In der Gesamtschau lässt sich für die Zielgröße Sicherheit ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** ableiten.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische, inoperable plexiforme Neurofibrome (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Mirdametinib wird die pivotale, einarmige, unverblindete, multizentrische Phase-2b-Studie ReNeu (MEK-NF-201) vorgelegt. Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Mirdametinib. Es handelt sich um die beste verfügbare Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Gesamtschau der Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse zeigt sich in der Zielpopulation eine nachhaltige und bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Die Zielpopulation umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet pädiatrische und erwachsene Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei NF1.

Bei PN handelt es sich um eine selten auftretende genetisch-bedingte Tumorart, die sowohl erblich als auch spontan auftritt und durch diffuses, plexiformes Wachstum gekennzeichnet ist. Aufgrund des unkontrollierten Wachstums mit einer häufigen Infiltration in das umliegende Gewebe, können PN je nach Lokalisation neurologische Funktionsstörungen, Bewegungseinschränkungen und starke Schmerzen auslösen sowie Organe und lebenswichtige Funktionen komprimieren. Die Kombination aus chronischen Schmerzen, funktionellen Einschränkungen und psychosozialem Stress macht PN zu einer Erkrankung mit hoher Krankheitslast. Neben chronischen Schmerzen und funktionellen Einschränkungen besteht für die meisten Patienten mit NF1-PN eine erhebliche psychosoziale Belastung durch die Stigmatisierung aufgrund der äußerlichen Erscheinung, die mit zunehmendem Alter oftmals größer wird. Besonders PN im Kopf- und Halsbereich beeinflussen die äußere Erscheinung massiv.

Mit Mirdametinib steht für Patienten mit inoperablen und symptomatischen PN eine zielgerichtete, hoch wirksame und zugleich sehr gut verträgliche Therapieoption zu Verfügung. Für erwachsene Patienten und Kinder zwischen 2 und 3 Jahren stellt Mirdametinib die erste zugelassene Therapie dar und adressiert damit einen erheblichen therapeutischen Bedarf in der Behandlung der Erwachsenen und Kinder, die bisher unzureichend behandelt wurden. Die Behandlung umfasste daher vor der Zulassung von Mirdametinib im Rahmen der BSC regelmäßige Verlaufskontrollen, multimodale Schmerztherapie, Physiotherapie und je nach klinischem Szenario die chirurgische Intervention (Teilresektion) vor allem zur Linderung der Symptome. Es kann mit hinreichender Sicherheit angenommen werden, dass unter BSC keine Spontanremissionen auftreten bzw. durch eine BSC ein klinisch relevantes Ansprechen nicht erreicht werden kann.

Die statistisch signifikante Reduktion des Tumorvolumens unter der Behandlung mit Mirdametinib stellt einen erheblichen Fortschritt für die Behandlung der betroffenen Patienten im Indikationsgebiet dar. Plexiforme Neurofibrome zeigen im natürlichen Verlauf der NF1 typischerweise ein fortschreitendes Größenwachstum. Gemäß klinischer Experten treten Spontanremissionen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht auf. In Anbetracht der Tatsache, dass der natürliche Verlauf von PN das Wachstum oder bestenfalls Stabilität ist, kann das hier beobachtete verringerte Tumorvolumen auf Mirdametinib zurückgeführt werden.

Der G-BA hat in der jüngeren Vergangenheit positive Effekte für diesen Endpunkt in einer ähnlichen therapeutischen Situation anerkannt und einen quantifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet, trotz des nicht-kontrollierten Studiendesigns, da Spontanremissionen als hinreichend ausgeschlossen betrachtet werden. Diese Situation ist auch für die vorliegende Indikation relevant, da auch hier Spontanremissionen als hinreichend ausgeschlossen betrachtet werden können.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die klinisch relevante Reduktion des Tumorvolumens geht einher mit einer klinisch bedeutsamen Besserung zentraler Symptomdomänen der Erkrankung. Insbesondere konnten eine signifikante Linderung der Schmerzen, eine Verbesserung motorischer Funktionen sowie eine Reduktion der sichtbaren Entstellung in relevantem Ausmaß beobachtet werden. Diese Effekte bleiben in der Langzeithandlung erhalten. Mirdametinib zeigt weiterhin eine anhaltende Behandlungseffektivität, mit zusätzlichen bestätigten Ansprechen in der Nachbeobachtungsphase, dauerhaft verbleibenden Ansprechen und einem höheren Anteil an Respondern, die ein bestätigtes Ansprechen über ≥ 12 Monate aufrechterhalten. Diese multiplen, patientenrelevanten Effekte in einer Indikation mit begrenzten therapeutischen Optionen und einem hohen therapeutischen Bedarf verdeutlichen einen **Anhaltspunkt einen beträchtlichen Zusatznutzen.**

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation umfasst gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet pädiatrische und erwachsene Patienten mit symptomatischen, inoperablen PN bei NF1 ab einem Alter von 2 Jahren.

Bei PN handelt es sich um eine selten auftretende genetisch-bedingte Tumorart, die sowohl erblich als auch sporadisch auftritt und durch diffuses, plexiformes Wachstum gekennzeichnet ist. Die Symptomatik der PN ergibt sich aus ihrem unkontrollierten Wachstum bis hin zu erheblichen Tumorvolumina sowie ihrer oft infiltrierenden Eigenschaften in das umliegende Gewebe. Je nach Lage können PN neurologische Funktionsstörungen, Bewegungseinschränkungen und starke Schmerzen auslösen, Organe und lebenswichtige Funktionen komprimieren, sowie zu Deformationen und Entstellungen führen. Die Kombination aus chronischen Schmerzen, funktionellen Einschränkungen und psychosozialem Stress macht PN zu einer Erkrankung mit hoher Krankheitslast. Die Lage des Tumors oder die Infiltration der umliegenden Nerven und Gefäße schränkt die chirurgische Entfernung häufig ein, sodass eine vollständige Resektion nicht möglich ist.

Mit Mirdametinib steht nun erstmals betroffenen Erwachsenen und Kindern zwischen 2 und 3 Jahren mit symptomatischen, inoperablen PN eine effektive Therapieoption zur Verfügung. Für Kinder und Jugendliche stellt Mirdametinib eine wirksame Alternative mit beherrschbarem Sicherheitsprofil dar und bietet darüber hinaus Patienten mit Schluckbeschwerden aller Altersgruppen eine alternative Darreichungsform.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Therapeutischer Bedarf

Symptomatische Verläufe NF1-assozierter PN können mit erheblicher Morbidität einhergehen, wie Schmerzen, Entstellungen und Beeinträchtigungen der körperlichen Funktionen. Dazu können Sehbehinderungen, Atemwegsobstruktionen, Sprach- und Schluckstörungen, motorische Störungen, Blasen- oder Darmfunktionsstörungen und andere Symptome gehören. Daher besteht das Ziel therapeutischer Interventionen darin, die PN-assoziierte Morbidität zu verbessern oder zu verhindern, was eine Verringerung des Tumorvolumens und -wachstums sowie eine Reduzierung der Krankheitslast, einschließlich Schmerzen und Entstellungen, beinhaltet. Die Art des Eingriffs hängt von der Wachstumsrate, der Bedrohung lebenswichtiger Funktionen und der Krankheitslast ab.

Die chirurgische Entfernung stellt eine zentrale Behandlungsoption für NF1-assoziierte PN dar. Die Resektabilität ist jedoch häufig durch die Lage des Tumors oder die Infiltration der umliegenden Nerven und Gefäße eingeschränkt. Bei ca. 40 % der PN wird angenommen, dass eine vollständige Resektion nicht möglich ist. Darüber hinaus konnte retrospektiv gezeigt werden, dass 43 % der Patienten, die eine partielle Resektion hatten, ein erneutes Wachstum des Tumors verzeichnen.

Vor der Zulassung von Mirdametinib gab es für die Behandlung von NF1-PN bei Erwachsenen keine zielgerichteten Therapien. Daher umfasste gemäß Empfehlung der AWMF S2k-Leitlinie die Behandlung von erwachsenen Patienten mit NF1-assoziierten PN eine regelmäßige Überwachung, je nach klinischem Szenario chirurgische Interventionen (Teilresektion) vor allem zur Linderung der Symptome, sowie unterstützende symptomatische Behandlungen (BSC). Vor der Zulassung von Mirdametinib war in der EU (einschließlich Deutschland) für Kinder ab 3 Jahre und Jugendliche der MEK-Inhibitor (MEKi) Selumetinib als systemische Therapie für symptomatische, inoperable NF1-assoziierte PN zugelassen. Selumetinib ist derzeit ausschließlich in Form von Kapseln erhältlich – ohne Alternative für Patienten, die keine Kapseln schlucken können, was besonders sehr kleine Kinder oder ältere Menschen betrifft.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Mirdametinib

Mirdametinib ist die erste systemische und zielgerichtete Therapie, die sowohl bei Erwachsenen als auch Kindern ab 2 Jahren zur Behandlung von inoperablen, symptomatischen PN bei NF1 zugelassen ist und deckt damit den bestehenden medizinischen Bedarf. Für Kinder ab 3 Jahren und Jugendliche stellt Mirdametinib eine wirksame Alternative mit beherrschbarem Sicherheitsprofil dar und bietet darüber hinaus für Patienten mit Schluckbeschwerden aller Altersgruppen eine alternative Darreichungsform.

Mirdametinib ist ein nicht-kompetitiver MEKi mit hoher Spezifität und einem geringeren Risiko von Off-Target-Effekten. Mirdametinib ist sehr gut ZNS-gängig und wird im Gegensatz zu anderen MEKi nicht über CYP3A4 metabolisiert, sodass weniger Arzneimittelinteraktionen sowie geringere Lebertoxizität zu erwarten sind. Ein intermittierendes Dosierschema (3 Wochen Einnahme/1 Woche Pause) trägt dazu bei, die Compliance der Patienten über einen längeren Zeitraum zu erhöhen. Insbesondere stehen für Patienten mit Schluckstörungen und sehr kleinen Kinder dispergierbare Tabletten zur Verfügung, um die Einnahme zu erleichtern.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Mirdametinib zeigte in der pivotalen Studie ReNeu eine relevante Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte, die zu einer signifikanten Linderung krankheitsspezifischer Symptome führte (siehe auch Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers). Insbesondere zeichnet sich dies durch eine ausgeprägte ORR von 41 % bei erwachsenen und 52 % bei pädiatrischen Patienten nach REiNS aus. Unter denjenigen, die ein bestätigtes Ansprechen erzielt haben, zeigten 62 % der erwachsenen und 52 % der pädiatrischen Patienten eine Reduktion des Tumorvolumens von mehr als 50 %, mit Werten bis zu 90 bzw. 91 % (siehe auch Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers).

Die Tumorvolumenreduktion trägt wesentlich zur Linderung der Symptome bei, mit Verbesserungen von Schmerzen, der Motorik und des allgemeinen Gesundheitszustands und steigert so die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit inoperablem, symptomatischen PN (siehe Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers). Darüber hinaus zeigt Mirdametinib ein insgesamt gut verträgliches Sicherheitsprofil mit überwiegend milden bis moderaten Nebenwirkungen (siehe auch Modul 4 des vorliegenden Nutzendossiers). Die alternative Darreichungsform der dispergierbaren Tablette wurde von 21 pädiatrischen Teilnehmern verwendet und dabei gemäß dem P-OMAQ eine sehr gute Akzeptanz festgestellt.

Die Zulassung von Mirdametinib basiert auf überzeugenden klinischen Daten, die eine signifikante Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte zeigen. Diese Evidenz hebt das Potenzial des Medikaments hervor, die krankheitsspezifischen Symptome zu lindern und die Lebensqualität der Patienten zu verbessern.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische, inoperative plexiforme Neurofibrome (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren	1.360 – 2.783

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Symptomatische, inoperable plexiforme Neurofibrome (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren	Pädiatrische und erwachsene Patienten mit symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren	beträchtlich	1.360 – 2.783

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Symptomatische, inoperable plexiforme Neurofibrome (PN) bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren	79.168,82 € - 316.499,99 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz-bezeichnung			
A	Symptomatische, inoperable plexiforme Neurofibrome (PN) bei	Nicht zutreffend ^b	---	---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
	pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) ab einem Alter von 2 Jahren			
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Mirdametinib wurde als Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) zugelassen. Der medizinische Zusatznutzen gilt daher gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zVT sind nicht zu erbringen. Daher werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Behandlung mit Ezmekly sollte ausschließlich von einem Arzt eingeleitet werden, der über Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von Tumoren im Zusammenhang mit Neurofibromatose Typ 1 (NF1) verfügt.

Die empfohlene Dosierung beträgt zweimal täglich 2 mg/m² Körperoberfläche (KOF) an den ersten 21 Tagen jedes 28-tägigen Zyklus. Die Höchstdosis liegt bei 4 mg zweimal täglich. Für Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren sowie für Patienten, die Kapseln nicht schlucken können, steht eine Suspension zur Verfügung. Die Dosis für Patienten mit einer KOF unter 0,40 m² ist nicht festgelegt.

Vor Beginn der Behandlung und regelmäßig während der Therapie sind umfassende ophthalmologische Untersuchungen erforderlich, insbesondere bei neu auftretenden oder sich verschlimmernden Sehstörungen wie verschwommenem Sehen. Netzhautvenenverschluss (RVO) und Abhebung des retinalen Pigmentepithels (RPED) wurden in klinischen Studien häufig beobachtet. Bei RVO ist die Behandlung dauerhaft abzusetzen, während bei RPED je nach Schweregrad eine Unterbrechung oder Dosisreduktion erforderlich ist.

Zusätzlich ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) vor Behandlungsbeginn per Echokardiogramm zu beurteilen und alle drei Monate im ersten Jahr zu überwachen. Patienten mit einer beeinträchtigten Ausgangs-LVEF oder einer Ejektionsfraktion unterhalb der institutionellen unteren Normgrenze (LLN) wurden nicht in Studien eingeschlossen.

Die häufigsten Nebenwirkungen bei erwachsenen Patienten umfassen akneiforme Dermatitis (83 %), Diarröh (55 %), Übelkeit (55 %), erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut (47 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (41 %), Erbrechen (37 %) und Ermüdung (36 %). Bei pädiatrischen Patienten wurden ähnliche Nebenwirkungen beobachtet, darunter erhöhte Kreatinphosphokinase (59 %), Diarröh (55 %), akneiforme Dermatitis (43 %) und Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (41 %), Abdominalschmerzen (40 %), Erbrechen (40 %) und Kopfschmerzen (36 %).

Nebenwirkungen mit Schweregrad > 3 wurden ebenfalls berichtet. Bei erwachsenen Patienten traten akneiforme Dermatitis Grad 3 bei 9 % und Netzhautvenenverschluss Grad 3 bei 1,7 %

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Patienten auf. Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen waren Abdominalschmerzen (3 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (1,3 %) und Netzhautvenenverschluss (1,3 %). Bei pädiatrischen Patienten wurden akneiforme Dermatitis Grad 3 und nicht-akneähnlicher Ausschlag jeweils bei 1,8 % der Patienten gemeldet.

Ezmekly darf nicht angewendet werden bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Mirdametinib oder einen der sonstigen Bestandteile.

Die Anwendung von Ezmekly während der Schwangerschaft ist kontraindiziert, da tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität gezeigt haben. Frauen im gebärfähigen Alter müssen vor Beginn der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchführen lassen und während der Therapie sowie für sechs Monate nach der letzten Dosis wirksame Verhütungsmittel anwenden. Männliche Patienten sind ebenfalls angehalten, während der Behandlung und für drei Monate nach der letzten Dosis wirksame Verhütungsmittel zu verwenden. Falls eine Patientin oder Partnerin eines männlichen Patienten während der Behandlung schwanger wird, ist sie über das potenzielle Risiko für den Fetus zu informieren.

Die Behandlung erfordert eine qualifizierte medizinische Infrastruktur, einschließlich der Möglichkeit zur Durchführung regelmäßiger ophthalmologischer Untersuchungen und Echokardiogramme. Ärzte und medizinisches Personal müssen in der Behandlung von NF1 sowie in der Handhabung der spezifischen Nebenwirkungen von Ezmekly geschult sein.

Die Therapie sollte bis zur Progression der PN oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgeführt werden. Einrichtungen müssen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein, insbesondere bei schwerwiegenden Nebenwirkungen wie RVO oder erniedrigter LVEF.