

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Mirdametinib (Ezmekly®)

SpringWorks Therapeutics Ireland Limited

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsbereiche

Stand: 30.09.2025

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis..... | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels..... | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete | 8 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 8 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete | 9 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 | 9 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 10 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel..... | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 8 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels | 9 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Abbildung 2-1: Die Rolle von Neurofibromin im MAPK-Signalweg..... | 7 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|-----------|---|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| CYP3A4 | Cytochrom P450 3A4 |
| ERK | <i>Extracellular signal-regulated kinase</i> (extrazellulär regulierte Kinase) |
| GDP | Guanosindiphosphat |
| GTP | Guanosintriphosphat |
| MAPK | <i>Mitogen-activated protein kinase</i> (Mitogen-aktivierte Proteinkinase) |
| MEK | <i>Mitogen-activated protein kinase kinase</i> (auch: <i>MAPK/ERK kinase</i> ; Mitogen-aktivierte Proteinkinase-Kinase) |
| MEKi | MEK1/2-Inhibitor |
| MPNST | <i>Malignant peripheral nerve sheath tumor</i> (maligner peripherer Nervenscheiden-tumor) |
| NF1 | Neurofibromatose Typ 1 |
| PN | Plexiformes Neurofibrom |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| Raf | <i>Rapidly growing fibrosarcoma</i> |
| Ras | <i>Rat sarcoma</i> |
| RTK | <i>Receptor tyrosine kinase</i> (Rezeptorthyrosinkinase) |
| ZNS | Zentrales Nervensystem |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 0 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|---------------------|
| Wirkstoff: | Mirdametinib |
| Handelsname: | Ezmekly® |
| ATC-Code: | L01EE05 |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---|------------------|------------|---------------|
| 19872180 | EU/1/25/1950/001 | 1 mg | 42 Tabletten |
| 19872168 | EU/1/25/1950/003 | 1 mg | 42 Kapseln |
| 19872151 | EU/1/25/1950/004 | 2 mg | 42 Kapseln |
| Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt. | | | |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

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 [1].

Die Neurofibromatose Typ 1 ist eine seltene Erkrankung, für die bisher keine kausale Therapie zur Verfügung steht. Für mit Neurofibromatose Typ 1 assoziierte plexiforme Neurofibrome stehen nur eingeschränkte, symptomatische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung [2]. Mirdametinib ist der erste zugelassene Wirkstoff zur Behandlung NF1-assoziierter plexiformer Neurofibrome bei erwachsenen Patienten.

Die NF1 wird durch eine Mutation im NF1-Gen verursacht und führt zu Tumoren des peripheren Nervensystems

Die NF1 ist ein Tumordispositions-Syndrom und gehört neben der Neurofibromatose Typ 2 und der Schwannomatose zu den Neurofibromatose-Spektrum-Erkrankungen [2]. Tumoren des peripheren Nervensystems sind ein charakteristisches Merkmal der NF1 [3]. Dazu gehören u. a. plexiforme Neurofibrome (PN), benigne Nervenscheidetumoren, die bei 30 – 50 % der NF1-Patienten auftreten. Sie führen oftmals zu Entstellungen, chronischen Schmerzen sowie Organverdrängung und -kompression. Die Folge ist eine fortschreitende Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Es besteht außerdem das Risiko einer Transformation der PN zu malignen peripheren Nervenscheidetumoren (MPNST, *malignant peripheral nerve sheath tumors*) [4; 5].

Die NF1 zählt zu den RASopathien, einer Gruppe seltener genetisch bedingter Erkrankungen, bei denen Mutationen bestimmter Gene zu einer Überaktivität des Mitogen-aktivierten-Proteinkinase(MAPK)-Signalweges führen. Die Ursache der NF1 liegt in einer *Loss-of-function*-Mutation im Tumorsuppressor-Gen *NF1* [4; 6]. Das *NF1*-Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 17 (17q11.2) und kodiert das Tumorsuppressor-Protein Neurofibromin [5]. Dieses wird vor allem im peripheren und zentralen Nervensystem (ZNS) exprimiert; hauptsächlich in den Neuronen, Astrozyten, Oligodendrozyten und Schwann-Zellen. Neurofibromin inaktiviert das Protoonkogen Ras, indem es die intrinsische GTPase-Aktivität

des Ras-Proteins verstärkt und die Hydrolyse des gebundenen GTP zu GDP beschleunigt. [3; 7].

Ras-GTP bindet an Raf-Kinasen und aktiviert auf diese Weise die Ras-Raf-MEK-ERK-Signaltransduktionskaskade¹. Dies führt zu einer übermäßigen Zellproliferation und Bildung verschiedenster Tumoren. Durch die Herunterregulierung der Aktivität dieses Signalweges verhindert funktionales Neurofibromin eine Tumorbildung [3].

Durch Veränderungen im NF1-Gen wird dieser inhibitorische Mechanismus außer Kraft gesetzt, sodass Ras in seiner aktiven Form verbleibt. Dies führt zu einer persistierenden Aktivierung des MAPK-Signalweges und der Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kinasen, die auch als MEK1 und MEK2 bzw. MAPK/ERK-Kinasen bezeichnet werden [4].

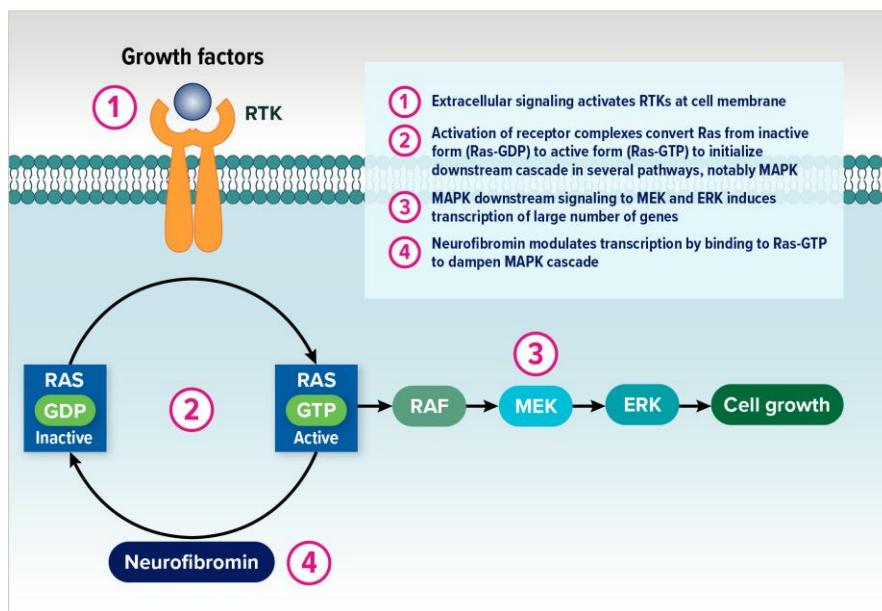


Abbildung 2-1: Die Rolle von Neurofibromin im MAPK-Signalweg
Modifiziert nach [8] und [9]. Die Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis aufgeführt.

Mirdametinib greift über die selektive MEK1/2-Inhibition direkt in den Pathomechanismus der NF1 ein

Mirdametinib ist ein oral applizierbarer niedermolekularer Wirkstoff, der zur Behandlung der NF1 eingesetzt wird. Es gehört zur Klasse der Proteinkinase-Inhibitoren und hemmt selektiv und nichtkompetitiv die Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Kinasen 1 und 2 (MEK1/2) [1].

Bei Mirdametinib handelt es sich um einen ATP-unabhängigen MEK-Inhibitor (MEKi). Statt um die ATP-Bindungsstelle des aktiven Zentrums zu konkurrieren, bindet es an ein spezifisches allosterisches Zentrum in der Nähe des aktiven Zentrums. Dies erklärt seine hohe Spezifität, die mit einem geringeren Risiko von Off-Target-Effekten einhergeht [10].

¹ Die Begriffe MAPK-Signalweg und Ras-Raf-MEK-ERK-Signaltransduktionskaskade sind in diesem Zusammenhang als Synonyme zu verstehen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Durch die inhibitorische Bindung an MEK1/2 hemmt Mirdametinib die Phosphorylierung der extrazellulär regulierten Kinasen 1 und 2 (ERK1/2). Diese bleiben bei einigen Tumorentitäten aktiviert, so auch bei benignen Neurofibromen und malignen peripheren Nervenscheidenentumoren. Über die allosterische MEK1/2-Inhibition blockiert Mirdametinib auf diesem Weg die Zellproliferation von Tumorzellen, mit aktiviertem Ras-Raf-MEK-ERK-Signalweg und greift so direkt in den Pathomechanismus der NF1 ein [1; 11]. Im Mausmodell konnte gezeigt werden, dass eine frühe Behandlung mit Mirdametinib, noch bevor erste Neurofibrome sichtbar werden, nicht nur das Tumorwachstum hemmt, sondern auch bereits bei sehr geringer Dosierung zu einer Verringerung der Tumorgröße führt [12].

Mirdametinib ist sehr gut ZNS-gängig und wird im Gegensatz zu anderen MEKi nicht über CYP3A4 metabolisiert, sodass weniger Arzneimittelinteraktionen zu erwarten sind. Mirdametinib kann zusammen mit Nahrungsmitteln verabreicht werden. Außerdem stehen für Patienten mit Schluckstörungen und sehr kleine Kinder dispergierbare Tabletten zur Verfügung, um die Einnahme zu erleichtern [6].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | 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. | ja | 17.07.2025 | A |

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 wurden der Fachinformation von Mirdametinib entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Alle Informationen stammen aus der Fachinformation von Mirdametinib sowie weiterer Fachliteratur, die über eine nicht-systematische Handrecherche identifiziert wurde.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2025. Assessment Report (EPAR) Ezmekli (Mirdametinib) - Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.
2. Farschtschi, S., Mautner, V. F., McLean, A. C. L., Schulz, A., Friedrich, R. E. & Rosahl, S. K. 2020. The Neurofibromatoses. *Deutsches Arzteblatt international*, 117, 354–60.
3. Yu, X., Gu, Y., Liu, J., Huang, J., Li, Q. & Wang, Z. 2025. Emerging mechanism and therapeutic potential of neurofibromatosis type 1-related nerve system tumor: Advancing insights into tumor development. *Neuro-oncology advances*, 7, vdaf040.
4. Moertel, C. L., Hirbe, A. C., Shuhaiber, H. H., Bielamowicz, K., Sidhu, A., Viskochil, D., Weber, M. D., Lokku, A., Smith, L. M., Foreman, N. K., Hajjar, F. M., McNall-Knapp, R. Y., Weintraub, L., Antony, R., Franson, A. T., Meade, J., Schiff, D., Walbert, T., Ambady, P., Bota, D. A., Campen, C. J., Kaur, G., Klesse, L. J., Maraka, S., Moots, P. L., Nevel, K., Bornhorst, M., Aguilar-Bonilla, A., Chagnon, S., Dalvi, N., Gupta, P., Khatib, Z., Metrock, L. K., Nghiemphu, P. L., Roberts, R. D., Robison, N. J., Sadighi, Z., Stapleton, S., Babovic-Vuksanovic, D. & Gershon, T. R. 2025. ReNeu: A Pivotal, Phase IIb Trial of Mirdametinib in Adults and Children With Symptomatic Neurofibromatosis Type 1-Associated Plexiform Neurofibroma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 43, 716–29.
5. Moodley, M. & Lopez, K. R. 2024. Neurofibromatosis type 1 - an update. *Seminars in pediatric neurology*, 52, 101172.
6. de Blank, P. M. K., Gross, A. M., Akshintala, S., Blakeley, J. O., Bollag, G., Cannon, A., Dombi, E., Fangusaro, J., Gelb, B. D., Hargrave, D., Kim, A., Klesse, L. J., Loh, M., Martin, S., Moertel, C., Packer, R., Payne, J. M., Rauen, K. A., Rios, J. J., Robison, N., Schorry, E. K., Shannon, K., Stevenson, D. A., Stieglitz, E., Ullrich, N. J., Walsh, K. S., Weiss, B. D., Wolters, P. L., Yohay, K., Yohe, M. E., Widemann, B. C. & Fisher, M. J. 2022. MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus. *Neuro-oncology*, 24, 1845–56.
7. Yap, Y. S., McPherson, J. R., Ong, C. K., Rozen, S. G., Teh, B. T., Lee, A. S. & Callen, D. F. 2014. The NF1 gene revisited - from bench to bedside. *Oncotarget*, 5, 5873–92.
8. Gutmann, D. H., Ferner, R. E., Listernick, R. H., Korf, B. R., Wolters, P. L. & Johnson, K. J. 2017. Neurofibromatosis type 1. *Nature reviews. Disease primers*, 3, 17004.
9. Solares, I., Viñal, D., Morales-Conejo, M., Rodriguez-Salas, N. & Feliu, J. 2021. Novel molecular targeted therapies for patients with neurofibromatosis type 1 with inoperable plexiform neurofibromas: a comprehensive review. *ESMO open*, 6, 100223.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

10. Akinleye, A., Furqan, M., Mukhi, N., Ravella, P. & Liu, D. 2013. MEK and the inhibitors: from bench to bedside. *Journal of hematology & oncology*, 6, 27.
11. Jessen, W. J., Miller, S. J., Jousma, E., Wu, J., Rizvi, T. A., Brundage, M. E., Eaves, D., Widemann, B., Kim, M. O., Dombi, E., Sabo, J., Hardiman Dudley, A., Niwa-Kawakita, M., Page, G. P., Giovannini, M., Aronow, B. J., Cripe, T. P. & Ratner, N. 2013. MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors. *The Journal of clinical investigation*, 123, 340–7.
12. Jousma, E., Rizvi, T. A., Wu, J., Janhofer, D., Dombi, E., Dunn, R. S., Kim, M. O., Masters, A. R., Jones, D. R., Cripe, T. P. & Ratner, N. 2015. Preclinical assessments of the MEK inhibitor PD-0325901 in a mouse model of Neurofibromatosis type 1. *Pediatric blood & cancer*, 62, 1709–16.